

09/980,593



19 BUNDESREPUBLIK
DEUTSCHLAND



DEUTSCHES
PATENTAMT

12 Off nlegungsschrift
10 DE 198 02 350 A 1

21 Aktenzeichen: 198 02 350.2
22 Anmeldetag: 22. 1. 98
43 Offenlegungstag: 30. 7. 98

51 Int. Cl.⁶:
C 07 D 401/12
C 07 D 401/04
C 07 D 211/36
C 07 D 211/58
C 07 D 211/62
C 07 D 295/04
C 07 C 311/00
C 07 B 45/00
C 12 N 9/99
A 61 K 31/18
A 61 K 31/33
A 61 K 31/445

DE 198 02 350 A 1

// C07D 521/00, 295/16

30 Unionspriorität:

60/036,714 23. 01. 97 US
60/062,209 16. 10. 97 US

71 Anmelder:

F. Hoffmann-La Roche AG, Basel, CH; Agouron
Pharmaceuticals, Inc., La Jolla, Calif., US

74 Vertreter:

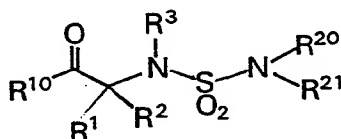
Vossius & Partner GbR, 81675 München

72 Erfinder:

Broka, Chris Allen, Foster City, Calif., US; Campbell,
Jeffrey Allen, Fremont, Calif., US; Castelano,
Arlindo Lucas, New City, N.Y., US; Chen, Jian
Jeffrey, Santa Clara, Calif., US; Hendricks, Robert
Than, Palo Alto, Calif., US; Melnick, Michael
Joseph, San Diego, Calif., US; Walker, Keith Adrian
Murray, Los Altos Hills, Calif., US

54 Sulfamid-Metalloprotease-Inhibitoren

57 Diese Erfindung betrifft Sulfamide der Formel (I)



(I)

wobei R¹, R², R³, R¹⁰, R²⁰, R²¹ wie in der Beschreibung
und in den Ansprüchen definiert sind, die Inhibitoren von
Metalloproteasen sind, Arzneimittel, die sie enthalten,
Verfahren zu ihrer Anwendung und Verfahren zur Herstel-
lung dieser Verbindungen

DE 198 02 350 A 1

Die vorliegende Erfindung betrifft Verbindungen, die Metalloproteasen, wie z. B. Matrix-Metalloproteasen, insbesondere interstitielle Kollagenasen, und außerdem die TNF- α -Convertase und verwandte Sheddasen hemmen, und können deshalb für die Behandlung von Säugern eingesetzt werden, die an Krankheiten leiden, die durch die Hemmung solcher Metalloproteasen gelindert werden können.

Matrix-Metalloproteasen ("MMPs") sind eine Familie von Proteasen (Enzymen), die an der Spaltung und Umgestaltung von Bindegeweben beteiligt sind. Mitglieder dieser Familie von Endopeptidase-Enzymen sind in verschiedenen Zelltypen vorhanden, die in Bindegewebe vorliegen oder mit Bindegewebe in Verbindung stehen, wie z. B. Fibroblasten, Monocyten, Makrophagen, Endothelzellen und invasive oder metastatische Tumorzellen. Die Expression der MMPs wird durch Wachstumsfaktoren und Cytokine in der lokalen Umgebung der Gewebe stimuliert, wo die Wirkung dieser Enzyme darin besteht, spezifisch Proteinkomponenten der extrazellulären Matrix zu spalten, wie z. B. Kollagen, Proteoglykane (Proteinkern), Fibronectin und Laminin. Diese ubiquitären extrazellulären Matrixkomponenten liegen in der Auskleidung von Gelenken, interstitiellen Bindegeweben, Basalmembranen und Knorpel vor. Eine exzessive Spaltung der extrazellulären Matrix durch die MMPs ist an der Pathogenese vieler Krankheiten beteiligt, umfassend rheumatoide Arthritis, Osteoarthritis, Multiple Sklerose, Krankheiten mit Knochenresorption (wie z. B. Osteoporose), chronisch-obstruktive Lungenerkrankung, Restenose, zerebrale Blutung in Zusammenhang mit einem Schlaganfall, Erkrankung des Periodontiums, aberrante Gefäßbildung, Tumordinvasion und -metastasierung, Ulzeration von Hornhaut und Magen, Ulzeration der Haut, Aneurysma-Krankheit und Komplikationen bei Diabetes. Die Hemmung von MMPs bietet somit ein geeignetes Ziel für ein therapeutisches Eingreifen.

Den MMPs ist eine Anzahl von Eigenschaften gemeinsam, umfassend die Zink- und Calciumabhängigkeit, die Sekretion als Zymogene und eine Homologie der Aminosäuresequenz von 40 bis 50%. Die MMP-Familie besteht zur Zeit aus mindestens 15 Enzymen und umfaßt Kollagenasen, Stromelysine, Gelatinasen, Matrilysin, Metalloelastase und Membrantyp-MMP, wie nachstehend ausführlicher erläutert wird.

Interstitielle Kollagenasen katalysieren die initiale und geschwindigkeitsbegrenzende Spaltung der nativen Kollagentypen I, II und III. Kollagen, das wichtigste Strukturprotein der Säuger, ist ein essentieller Bestandteil der Matrix vieler Gewebe, z. B. Knorpel, Knochen, Sehnen und Haut. Interstitielle Kollagenasen sind sehr spezifische Matrix-Metalloproteasen, die diese Kollagene spalten, wodurch zwei Fragmente erhalten werden, die bei physiologischen Temperaturen spontan denaturieren und dadurch für eine Spaltung durch weniger spezifische Enzyme empfindlich werden. Als Folge der Spaltung durch die Kollagenasen geht die strukturelle Integrität des Zielgewebes verloren, dies ist im wesentlichen ein irreversibler Prozeß. Zur Zeit sind drei menschliche Kollagenasen bekannt. Die erste ist die menschliche Fibroblastentyp-Kollagenase (HFC, MMP-1 oder Kollagenase-1), die durch eine große Vielfalt von Zellen, umfassend Fibroblasten und Makrophagen, produziert wird. Die zweite ist die humane Neutrophilentyp-Kollagenase (HNC, MMP-8 oder Kollagenase-2), die nach dem heutigen Wissensstand nur von Neutrophilen produziert wird. Das erst kürzlich entdeckte Mitglied dieser Gruppe von MMPs ist die humane Kollagenase-3 (MMP-13), die ursprünglich in Mammakarzinomen gefunden wurde, für die später jedoch gezeigt wurde, daß sie durch Chondrocyten produziert wird. Die einzige Kollagenase, die in Nagetieren bekannt ist, ist ein Homolog der humanen Kollagenase-3.

Die Gelatinasen umfassen zwei verschiedene Enzyme, die aber nah verwandt sind: ein 72-kD-Enzym (Gelatinase A, HFG, MMP-2), das durch Fibroblasten und eine große Vielfalt anderer Zelltypen sezerniert wird, und ein 92-kD-Enzym (Gelatinase B, HNG, MMP-9), das durch mononukleare Phagocyten, Neutrophile, Korneaepithelzellen, Tumorzellen, Zytotrophoblasten und Keratinocyten freigesetzt wird. Für diese Gelatinasen wurde gezeigt, daß sie Gelatine (denaturierte Kollagene), die Kollagentypen IV (Basalmembran) und V, Fibronectin und unlösliches Elastin spalten.

Für die Stromelysine 1 und 2 wurde gezeigt, daß sie ein großes Spektrum von Matrixsubstraten spalten, umfassend Laminin, Fibronectin, Proteoglykane und die Kollagentypen IV und IX in ihren nicht-helikalen Domänen.

Für Matrilysin (MMP-7, PUMP-1) wurde gezeigt, daß es ein großes Spektrum von Matrixsubstraten spaltet, umfassend Proteoglykane, Gelatine, Fibronectin, Elastin und Laminin. Seine Expression wurde in mononuclearen Phagocyten, Rattenuterus-Explantaten und sporadisch in Tumoren nachgewiesen. Andere weniger gut charakterisierte MMPs umfassen die Makrophagen-Metalloelastase (MME, MMP-12), Membrantyp-MMP (MMP-14) und Stromelysin-3 (MMP-11).

Die Inhibitoren der MMPs stellen nützliche Therapeutika für Krankheiten bereit, die mit einer exzessiven Spaltung der extrazellulären Matrix einhergehen, wie z. B. arthritische Krankheiten (rheumatoide Arthritis und Osteoarthritis), Multiple Sklerose, Krankheiten mit Knochenresorption (wie z. B. Osteoporose), verstärkte Kollagenzerstörung bei Diabetes, chronisch-obstruktive Lungenerkrankung, zerebrale Blutung in Zusammenhang mit einem Schlaganfall, Erkrankung des Periodontiums, Ulzeration von Hornhaut und Magen, Ulzeration der Haut, Tumordinvasion und -metastasierung, Aneurysma-Krankheit, wie z. B. abdominales Aortenaneurysma, und aberrante Gefäßbildung. Die Beteiligung der einzelnen Kollagenasen an der Spaltung von Gewebekollagenen hängt wahrscheinlich hauptsächlich vom Gewebe ab. Die Gewebeverteilung menschlicher Kollagenasen legt nahe, daß die Kollagenase-3 der Hauptbeteiligte bei der Spaltung der Kollagenmatrix von Knorpel ist, während die Kollagenase-1 mit größerer Wahrscheinlichkeit an der Gewebeerneuerung von Haut und anderen Weichgeweben beteiligt ist. Aus diesem Grunde sind Inhibitoren, die für die Kollagenase-3 gegenüber der Kollagenase-1 selektiv sind, für die Behandlung von Krankheiten bevorzugt, die mit einer Knorpelerosion einhergehen, wie z. B. Arthritis usw.

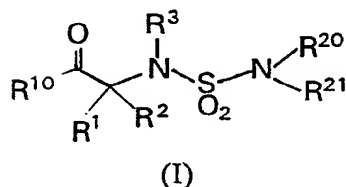
Von einigen MMP-Inhibitoren weiß man, daß sie im wesentlichen die Freisetzung des Tumor-Nekrose-Faktors (TNF) aus Zellen hemmen und deshalb für die Behandlung von Zuständen verwendet werden können, die durch TNF vermittelt werden. Solche Anwendungen umfassen, sind jedoch nicht beschränkt auf die Behandlung von Entzündung, Fieber, Herz-Kreislauf-Störungen, Hämorrhagie, Koagulation und Akute-Phase-Antwort, Kachexie und Anorexie, akute Infektionen, Schockzustände, Restenosierung, Graft-versus-Host-Reaktionen und Autoimmunkrankheiten. Verbindungen der vorliegenden Erfindung können die Freisetzung von TNF hemmen, ohne die MMPs zu hemmen.

Es wurde gezeigt, daß MMP-Inhibitoren und verwandte Verbindungen zusätzlich zu dieser Wirkung auf die Freisetzung von TNF aus Zellen außerdem die Freisetzung anderer biologisch aktiver Moleküle aus Zellen hemmen, umfassend

lösliche Rezeptoren (CD30 und Rezeptoren für TNF (p55 und p75), IL-6, IL-1 und TSH), Adhäsionsmoleküle (z. B. L-Selectin, ICAM-1, Fibronectin) und andere Wachstumsfaktoren und Cytokine, umfassend Fas-Ligand, TGF- α , EGF, HB-EGF, SCF und M-CSF. Die Freisetzung solcher Moleküle wird durch mehrere proteolytische Enzyme, die als Sheddasen bekannt sind, erleichtert. Die Hemmung der Freisetzung oder des "Sheddings" solcher Moleküle durch Hemmung der Sheddasen kann für verschiedene Krankheitszustände von Vorteil sein, umfassend rheumatoide Arthritis, Multiple Sklerose, Erkrankung des Gefäßsystems, Typ II-Diabetes, HIV, Kachexie, Psoriasis, Allergie, Hepatitis, entzündliche Darm-erkrankung und Krebs. Da eine unspezifische Hemmung der Shedding-Enzyme (Sheddasen) entgegengesetzte pharma-kologische Effekte zeigen kann, ist die Selektivität ein besonders großer Vorteil z. B. bei der Hemmung der TNF-Frei-
setzung ohne gleichzeitige Hemmung der TNF-Rezeptor-Freisetzung.

Die Entwicklung und Verwendung von MMP-Inhibitoren wird z. B. beschrieben in J. Enzyme Inhibition 2 (1987), 1-22; Drug News & Prospectives 3 (8) (1990), 453-458; Arthritis and Rheumatism 36 (2) (1993), 181-189; Arthritis and Rheumatism 34 (9) (1991), 1073-1075; Seminars in Arthritis and Rheumatism 19 (4) (1990), Supplement 1 (Februar), 16-20; Drugs of the Future 15 (5) (1990), 495-508; Annals N.Y. Acad. Sci. 157 (1996); und J. Enzyme Inhibition 2 (1987), 1-22. MMP-Inhibitoren sind auch der Gegenstand verschiedener Patente und Patentanmeldungen, z. B. US-Pa-tent Nr. 5 189 179 und 5 183 900, europäische veröffentlichte Patentanmeldungen 438 223, 606 426 und internationale PCT-Anmeldungen 92/21360, 92/06966 92/09563 und 94/25434.

In einem ersten Aspekt betrifft die vorliegende Erfindung Verbindungen der Formel (I),



in denen:

R¹ und R² unabhängig voneinander ausgewählt sind aus einem Wasserstoffatom, einem Alkyl-, Alkenyl-, Haloalkyl-, Cycloalkyl-, Cycloalkylalkyl-, Aryl-, Aralkyl-, Heteroaryl-, Heteroaralkyl-, Heterocyclo-, Heterocycloalkyl-, Heteroalkylrest oder -(Alkyl)-C(O)-X, wobei X einen Alkyl-, Haloalkyl-, Alkoxy-, Haloalkyloxy-, Amino-, monosubstituierten Amino-, disubstituierten Amino-, Aryl-, Aralkyl-, Aryloxy-, Heteroaryloxy-, Hydroxy-, Aralkyloxy-, Heteroaralkyloxy- oder Heteroarylrest bedeutet; oder R¹ und R² zusammen mit dem Kohlenstoffatom, an das sie angelagert sind, einen carbocyclischen oder heterocyclischen Rest bilden;

R³ ein Wasserstoffatom, einen Alkyl-, Alkenyl-, Haloalkyl-, Cycloalkyl-, Cycloalkylalkyl-, Aryl-, Aralkyl-, Aralkenyl-, Heteroaryl-, Heteroaralkyl-, Heteroaralkenyl-, Heterocycloalkyl-, Heteroalkyl-, (Diphenylmethyl)alkylrest oder -(Alkyl)-C(O)-X bedeutet, wobei X einen Alkyl-, Haloalkyl-, Alkoxy-, Haloalkyloxy-, Amino-, monosubstituierten Amino-, disubstituierten Amino-, Aryl-, Aralkyl-, Aryloxy-, Heteroaryloxy-, Hydroxy-, Aralkyloxy-, Heteroaralkyloxy- oder Heteroarylrest darstellt; oder R³ zusammen mit entweder R¹ oder R² und den Atomen, an die sie angelagert sind, einen Heterocycloaminorest bildet;

R¹⁰ einen Rest der Formel -NR¹¹OR¹² darstellt, wobei

R¹¹ und R¹² unabhängig voneinander ausgewählt sind aus einem Wasserstoffatom, einem Alkyl- oder Aralkylrest;

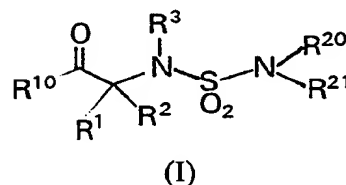
R²⁰ und R²¹ unabhängig voneinander ausgewählt sind aus einem Wasserstoffatom, einem Alkyl-, Heteroalkyl-, Cycloalkyl-, Cycloalkylalkyl-, Aryl-, Aralkyl-, Aralkenyl-, Heteroaralkyl- oder Heteroaralkenylrest; oder R²⁰ und R²¹ zusammen mit dem Stickstoffatom, an das sie angelagert sind, einen Heterocycloaminorest oder einen gegebenenfalls substituierten Tetrahydropyridin- oder Hexahydroazepinring bilden; oder entweder R²⁰ oder R²¹ zusammen mit R³ einen Alkylrest bildet; und

ihre pharmazeutisch verträglichen Salze, Arzneimittelvorstufen ("Prodrugs"), die jeweiligen Isomere und Gemische von Isomeren, mit der Maßgabe, daß R²⁰ und R²¹ zusammen mit dem Stickstoffatom, an das sie angelagert sind, nicht einen Morpholinring bilden, wenn entweder

(i) R¹ und R³ Wasserstoffatome sind und R² einen Aralkylrest bedeutet; oder

(ii) R¹ und R³ zusammen mit den Atomen, an die sie angelagert sind, einen Tetrahydroisochinolinring bilden und R² ein Wasserstoffatom bedeutet.

In einem zweiten Aspekt betrifft die vorliegende Erfindung Carbonsäureverbindungen der Formel (I)



in denen:

R¹ und R² unabhängig voneinander ausgewählt sind aus einem Wasserstoffatom, einem Alkyl-, Alkenyl-, Haloalkyl-, Cycloalkyl-, Cycloalkylalkyl-, Aryl-, Aralkyl-, Heteroaryl-, Heteroaralkyl-, Heterocyclo-, Heterocycloalkyl-, Heteroalkylrest oder -(Alkyl)-C(O)-X, wobei X einen Alkyl-, Haloalkyl-, Alkoxy-, Haloalkyloxy-, Amino-, monosubstituierten

ten Amino-, disubstituierten Amino-, Aryl-, Aralkyl-, Aryloxy-, Heteroaryloxy-, Hydroxy-, Aralkyloxy-, Heteroaralkyloxy- oder Heteroarylrest bedeutet; oder R¹ und R² zusammen mit dem Kohlenstoffatom, an das sie angelagert sind, einen carbocyclischen oder heterocyclischen Rest bilden;

R³ ein Wasserstoffatom, einen Alkyl-, Alkenyl-, Haloalkyl-, Cycloalkyl-, Cycloalkylalkyl-, Aryl-, Aralkyl-, Aralkenyl-, Heteroaryl-, Heteroaralkyl-, Heteroaralkenyl-, Heterocycloalkyl-, Heteroalkyl-, (Diphenylmethyl)alkylrest oder -(Alkyl)-C(O)-X bedeutet, wobei X einen Alkyl-, Haloalkyl-, Alkoxy-, Haloalkyloxy-, Amino-, monosubstituierten Amino-, disubstituierten Amino-, Aryl-, Aralkyl-, Aryloxy-, Heteroaryloxy-, Hydroxy-, Aralkyloxy-, Heteroaralkyloxy- oder Heteroarylrest darstellt; oder R³ zusammen mit entweder R¹ oder R² und den Atomen, an die sie gebunden sind, einen Heterocycloaminorest bildet;

R¹⁰ eine OH-Gruppe darstellt,

R²⁰ ein Wasserstoffatom oder einen Alkylrest bedeutet; und

R²¹ einen Cycloalkylalkyl-, Aryl-, Aralkyl-, Aralkenyl-, Heteroaralkyl- oder Heteroaralkenylrest darstellt; oder

R²⁰ und R²¹ zusammen mit dem Stickstoffatom, an das sie angelagert sind, entweder

(i) einen Heterocycloaminorest bilden, der mit mindestens einem Substituenten substituiert ist, der ausgewählt ist aus einem Cycloalkyl-, Cycloalkylalkyl-, Aryl-, Aralkyl-, Heteroaryl-, Heteroaralkyl-, Cycloalkyl-Q-, Aryl-Q- oder Heteroaryl-Q-Rest, wobei Q eine Alkylkette bedeutet, in der eine Methylengruppe gegebenenfalls ersetzt ist durch -C(O)-, -O-, -S-(O)_n- (wobei n eine Zahl von 0 bis 2 ist), -NR- (wobei R ein Wasserstoffatom oder einen Alkylrest bedeutet), -NR^aC(O)-, -C(O)NR^a- (wobei R^a ein Wasserstoffatom oder einen Alkylrest bedeutet), -NR^bSO₂- oder -SO₂NR^b- (wobei R^b ein Wasserstoffatom oder einen Alkylrest bedeutet);

(ii) einen Heterocycloaminorest bilden, der an einen Cycloalkyl-, Aryl- oder Heteroarylring fusioniert ist; oder

(iii) einen gegebenenfalls substituierten Tetrahydropyridin- oder Hexahydroazepinring bilden;

oder einer von R²⁰ oder R²¹ zusammen mit R³ einen Alkylrest bildet; und

ihre pharmazeutisch verträglichen Salze, Arzneimittelvorstufen, die jeweiligen Isomere und Gemische von Isomeren, mit der Maßgabe, daß,

(i) R¹, R² und R³ nicht alle Wasserstoffatome sind; und

(ii) wenn R¹ und R³ Wasserstoffatome sind und R² einen Alkylrest bedeutet, R²¹ nicht einen Pyridylalkylrest darstellt.

In einem dritten Aspekt betrifft die Erfindung Arzneimittel, die eine therapeutisch wirksame Menge einer Verbindung der Formel (I) oder ihres pharmazeutisch verträglichen Salzes und einen pharmazeutisch verträgliche Excipienten enthalten.

In einem vierten Aspekt betrifft die Erfindung die Verwendung der erfindungsgemäßen Verbindungen zur Behandlung einer Krankheit bei einem Säuger, die durch die Verabreichung eines Metalloproteinase-Inhibitors behandelt werden kann, umfassend die Verabreichung einer therapeutisch wirksamen Menge einer Verbindung der Formel (I) oder ihres pharmazeutisch verträglichen Salzes.

In einem fünften Aspekt stellt die Erfindung Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der Formel (I) bereit.

Definitionen

Sofern nicht anders angegeben, haben die in der Beschreibung und in den Ansprüchen verwendeten folgenden Begriffe die nachstehend angegebenen Bedeutung:

Ein "Alkylrest" bedeutet einen unverzweigten gesättigten einwertigen Kohlenwasserstoffrest mit einem bis sechs Kohlenstoffatomen oder einen verzweigten gesättigten einwertigen Kohlenwasserstoffrest mit drei bis sechs Kohlenstoffatomen, z. B. eine Methyl-, Ethyl-, Propyl-, 2-Propyl-, Pentylgruppe und dergleichen.

Ein "Alkylrest" bedeutet einen unverzweigten gesättigten zweiwertigen Kohlenwasserstoffrest mit einem bis sechs Kohlenstoffatomen oder einen verzweigten gesättigten zweiwertigen Kohlenwasserstoffrest mit drei bis sechs Kohlenstoffatomen, z. B. eine Methylene-, Ethylene-, Propylene-, 2-Niethylpropylene-, Pentylengruppe und dergleichen.

Ein "Alkenylrest" bedeutet einen unverzweigten einwertigen Kohlenwasserstoffrest mit zwei bis sechs Kohlenstoffatomen oder einen verzweigten einwertigen Kohlenwasserstoffrest mit drei bis sechs Kohlenstoffatomen, der mindestens eine Doppelbindung enthält, z. B. eine Ethenyl-, Propenylgruppe und dergleichen.

Ein "Alkenylrest" bedeutet einen unverzweigten zweiwertigen Kohlenwasserstoffrest mit zwei bis sechs Kohlenstoffatomen oder einen verzweigten einwertigen Kohlenwasserstoffrest mit drei bis sechs Kohlenstoffatomen, der mindestens eine Doppelbindung enthält, z. B. eine Ethenylene-, 2-Propenylengruppe und dergleichen.

Ein "Acylrest" bedeutet einen Rest der Formel -C(O)R, wobei R ein Wasserstoffatom, einen Alkyl-, Alkenyl-, Cycloalkyl-, Cycloalkylalkyl-, Haloalkyl-, Aryl-, Aralkyl-, Aralkenyl-, Heteroaryl-, Heteroaralkyl-, Heteroaralkenyl- oder Heterocyclorest darstellt, z. B. eine Acetyl-, Benzoyl-, Thenoylgruppe und dergleichen.

Ein "Acyloxyrest" bedeutet einen Rest der Formel -OC(O)R, wobei R ein Wasserstoffatom, einen Alkyl-, Alkenyl-, Cycloalkyl-, Cycloalkylalkyl- oder Haloalkylrest darstellt, z. B. eine Acetoxy-, Benzoyloxygruppe und dergleichen.

Ein "Acylaminorest" bedeutet einen Rest der Formel -NRC(O)R', wobei R ein Wasserstoffatom oder einen Alkylrest und R' ein Wasserstoffatom, einen Alkyl-, Alkenyl-, Cycloalkyl-, Cycloalkylalkyl-, Heteroalkyl-, Haloalkyl-, Aryl-, Aralkyl-, Aralkenyl-, Heteroaryl-, Heteroaralkenyl- oder Heteroaralkylrest darstellt, z. B. eine Acetylamino-, Trifluora-cetylamino-, Benzoylamino-, Methylacetylamino- und dergleichen.

Ein "Sulfonylaminorest" bedeutet einen Rest der Formel -NRSO₂R', wobei R ein Wasserstoffatom oder einen Alkylrest und R' einen Alkyl-, Alkenyl-, Cycloalkyl-, Cycloalkylalkyl-, Heteroalkyl-, Haloalkyl-, Amino-, monosubstituierten Amino-, disubstituierten Amino-, Aryl-, Aralkyl-, Aralkenyl-, Heteroaryl-, Heteroaralkenyl- oder Heteroaralkylrest dar-

CONR¹-[Alkyl]CO-NR² (wobei R¹ und R² unabhängig voneinander ausgewählt sind aus einem Wasserstoffatom, einem Alkyl-, Cycloalkyl-, Cycloalkylalkyl-, gegebenenfalls substituierten Phenyl- oder gegebenenfalls substituierten Phenylalkylrest), -NRC(O)R³ (wobei R ein Wasserstoffatom oder einen Alkylrest und R³ ein Wasserstoffatom, einen Alkyl-, Alkenyl-, Cycloalkyl-, Cycloalkylalkyl-, Haloalkyl-, gegebenenfalls substituierten Phenyl-, gegebenenfalls substi-

tuierten Phenylalkyl- oder gegebenenfalls substituierten Phenylalkenylrest bedeutet), $-\text{NRSO}_2\text{R}'$ (wobei R ein Wasserstoffatom oder einen Alkylrest und R' einen Alkyl-, Alkenyl-, Cycloalkyl-, Cycloalkylalkyl-, Haloalkyl-, gegebenenfalls substituierten Phenyl-, gegebenenfalls substituierten Phenylalkyl- oder gegebenenfalls substituierten Phenylalkenylrest bedeutet), $-\text{NRSO}_2\text{NR}'\text{R}''$ (wobei R ein Wasserstoffatom oder einen Alkylrest und R' und R'' unabhängig voneinander ein Wasserstoffatom, einen Alkyl-, Alkenyl-, Haloalkyl-, Cycloalkyl-, Cycloalkylalkyl-, gegebenenfalls substituierten Phenyl-, gegebenenfalls substituierten Phenylalkyl- oder gegebenenfalls substituierten Phenylalkenylrest bedeuten) oder eine Aminoschutzgruppe. Insbesondere umfaßt der Begriff Heteroarylrest, ist jedoch nicht beschränkt auf die Pyridyl-, Furanyl-, Thiophenyl-, Thiazolyl-, Isothiazolyl-, Triazolyl-, Imidazolyl-, Isoxazolyl-, Pyrrolyl-, Pyrazolyl-, Pyrimidinyl-, Benzofuranyl-, Isobenzofuranyl-, Benzothiazolyl-, Benzisothiazolyl-, Benzotriazolyl-, Indolyl-, Isoindolyl-, Benzoxazolyl-, Chinolyl-, Isochinolyl-, Benzimidazolyl-, Benzisoxazolyl-, Benzothiophenyl- und Benzodiazepin-2-on-5-ylgruppe und Derivate davon.

Ein "gegebenenfalls substituiertes Phenylrest" bedeutet einen Phenylring, der gegebenenfalls mit einem oder mehreren Substituenten substituiert ist, vorzugsweise einem oder zwei Substituenten, ausgewählt aus einem Alkyl-, Haloalkyl-, Halo-, Nitro-, Cyano-, einem Rest der Formel $-\text{NRR}'$ (wobei R und R' unabhängig voneinander ausgewählt sind aus einem Wasserstoffatom oder einem Alkylrest), $-\text{OR}$ (wobei R ein Wasserstoffatom, einen Alkyl- oder Haloalkylrest bedeutet), $-\text{COOR}^a$ (wobei R^a ein Wasserstoffatom oder einen Alkylrest darstellt) oder $-\text{CONR}'\text{R}''$ (wobei R' und R'' unabhängig voneinander ausgewählt sind aus einem Wasserstoffatom oder einem Alkylrest). Repräsentative Beispiele umfassen, sind jedoch nicht beschränkt auf die Phenyl-, 3-Chlorphenyl-, 4-(Methylthio)phenylgruppe und dergleichen.

Ein "Heterocycloaminorest" bedeutet einen gesättigten einwertigen cyclischen Rest mit vier bis acht Ringatomen, wobei mindestens ein Ringatom Stickstoffatom ist, und der gegebenenfalls ein oder zwei weitere Ring-Heteroatome enthält, die ausgewählt sind aus der Gruppe N, O oder $\text{S}(\text{O})_n$ (wobei n eine Zahl von 0 bis 2 ist), und die restlichen Ringatome Kohlenstoffatome sind, wobei ein oder zwei Kohlenstoffatome gegebenenfalls durch eine Carbonylgruppe ersetzt sein können. Der Heterocycloaminoring kann an einen Cycloalkyl-, Aryl- oder Heteroarylrest fusioniert sein und kann gegebenenfalls mit einem oder mehreren Substituenten substituiert sein, vorzugsweise einem oder zwei Substituenten, ausgewählt aus einem Alkyl-, Haloalkyl-, Heteroalkyl-, Cycloalkyl-, Cycloalkylalkyl-, Aryl-, Aralkyl-, Heteroaryl-, Heteroaralkyl-, Diphenylmethyl-, (Diphenylmethyl)alkyl-, Halo-, Cyano-, Acyl-, Amino-, monosubstituierten Amino-, disubstituierten Amino-, Acylamino-, Sulfonylaminorest, einem Rest der Formel $-\text{OR}$ (wobei R ein Wasserstoffatom, einen Alkyl-, Haloalkyl-, Alkenyl-, Cycloalkyl-, Cycloalkylalkyl-, Acyl-, Aryl-, Heteroaryl-, Aralkyl- oder Heteroaralkylrest bedeutet), $-\text{S}(\text{O})_n\text{R}$ [wobei n eine Zahl von 0 bis 2 ist und R ein Wasserstoffatom (mit der Maßgabe, daß n 0 ist), einen Alkyl-, Haloalkyl-, Alkenyl-, Cycloalkyl-, Cycloalkylalkyl-, Amino-, monosubstituierten Amino-, disubstituierten Amino-, Aryl-, Heterocyclo-, Heteroaryl-, Aralkyl- oder Heteroaralkylrest bedeutet], $-\text{P}(\text{O})(\text{NR}^b\text{R}^c)_2$ (wobei R^b und R^c unabhängig voneinander ausgewählt sind aus einem Alkyl- oder Aralkylrest), $-\text{COOH}$, $-(\text{Alkyl})\text{COOH}$, $-(\text{Alkenyl})\text{COOH}$, $-\text{COOR}^a$, $-(\text{Alkyl})\text{COOR}^a$, $-(\text{Alkenyl})\text{COOR}^a$ (wobei R^a einen Alkyl-, Heteroalkyl-, Aralkyl- oder Heteroaralkylrest bedeutet), $-\text{CONR}'\text{R}''$, $-(\text{Alkyl})\text{CONR}'\text{R}''$ (wobei R' und R'' unabhängig voneinander ausgewählt sind aus einem Wasserstoffatom, einem Alkyl-, Cycloalkyl-, Cycloalkylalkyl-, Aryl-, Aralkyl-, Heteroaryl- oder Heteroaralkylrest), $-\text{COCH}(\text{R}')\text{NH}_2$, wobei R' eine Seitenkette einer natürlichen oder unnatürlichen α -Aminosäure, in der eine beliebige vorliegende funktionelle Gruppe geschützt sein kann, eine Aminoschutzgruppe oder 1,3-Dihydro-2H-1,4-benzodiazepin-2-on bedeutet, wobei die Positionen N-1 und C-3 gegebenenfalls unabhängig voneinander mit einem Substituenten substituiert sein können, der ausgewählt ist aus einem Alkyl-, Cycloalkyl-, Cycloalkylalkyl-, Aryl-, Aralkyl-, Heteroaryl-, Aryl-, und Heteroaralkylrest. Insbesondere umfaßt der Begriff Heterocycloaminorest, ist jedoch nicht beschränkt auf die Pyrrolidino-, Piperidino-, Morpholino-, Piperazino-, Indolino-, Thiomorpholino-, Thiomorpholino-1-oxid-, Thiomorpholino-1,1-dioxid-, 1,2,3,4-Tetrahydro- α -, β - oder γ -Carbolino-, Tetrahydroisochinolyl- und 1,3-Dihydro-2H-1,4-benzodiazepin-2-on-5-ylgruppe und Derivate davon.

Ein "gegebenenfalls substituiertes Tetrahydropyridin- oder Hexahydroazepinring" bedeutet einen Tetrahydropyridin- oder einen Hexahydroazepinring, der gegebenenfalls mit einem oder zwei Substituenten substituiert ist, die ausgewählt sind aus einem Alkyl-, Haloalkyl-, Heteroalkyl-, Cycloalkyl-, Cycloalkylalkyl-, Aryl-, Aralkyl-, Heteroaryl-, Heteroaralkyl-, Diphenylmethyl-, (Diphenylmethyl)alkyl-, Acylrest, einer Hydroxylgruppe, einem Rest der Formel $-\text{COOH}$, $-(\text{Alkyl})\text{COOH}$, $-(\text{Alkenyl})\text{COOH}$, $-\text{COOR}^a$, $-(\text{Alkyl})\text{COOR}^a$, $-(\text{Alkenyl})\text{COOR}^a$ (wobei R^a einen Alkyl-, Heteroalkyl-, Aralkyl- oder Heteroaralkylrest bedeutet), $-\text{S}(\text{O})_n\text{R}$ [wobei n eine Zahl von 0 bis 2 ist und R ein Wasserstoffatom (mit der Maßgabe, daß n 0 ist), einen Alkyl-, Haloalkyl-, Alkenyl-, Cycloalkyl-, Cycloalkylalkyl-, Amino-, monosubstituierten Amino-, disubstituierten Amino-, Aryl-, Heteroaryl-, Aralkyl- oder Heteroaralkylrest bedeutet], $-\text{CONR}'\text{R}''$ und $-(\text{Alkyl})\text{CONR}'\text{R}''$ (wobei R' und R'' unabhängig voneinander ausgewählt sind aus einem Wasserstoffatom, einem Alkyl-, Cycloalkyl-, Cycloalkylalkyl-, Aryl-, Aralkyl-, Heteroaryl- oder Heteroaralkylrest). Repräsentative Beispiele umfassen, sind jedoch nicht beschränkt auf 4-(4-Fluorphenyl)-1,2,3,6-tetrahydropyridin und dergleichen.

Ein "heterocyclischer Rest" oder "Heterocyclo-" bedeutet einen gesättigten cyclischen Ring mit drei bis acht Ringatomen, wobei ein oder zwei Ringatome Heteroatome sind, die ausgewählt sind aus N, O oder $\text{S}(\text{O})_n$ (wobei n eine Zahl von 0 bis 2 ist), und die restlichen Ringatome Kohlenstoffatome sind, wobei ein oder zwei Kohlenstoffatome gegebenenfalls durch eine Carbonylgruppe ersetzt sein können. Der Heterocycloring kann gegebenenfalls unabhängig voneinander mit einem, zwei oder drei Substituenten substituiert sein, die ausgewählt sind aus einem Alkyl-, Haloalkyl-, Cycloalkyl-, Cycloalkylalkyl-, Aryl-, Aralkyl-, Heteroaryl-, Heteroaralkyl-, Halo-, Cyano-, Acylamino-, Amino-, monosubstituierten Amino-, disubstituierten Aminorest, einem Rest der Formel $-\text{OR}$ (wobei R ein Wasserstoffatom, einen Alkyl-, Haloalkyl-, Alkenyl-, Cycloalkyl-, Cycloalkylalkyl-, Aryl-, Heteroaryl-, Aralkyl- oder Heteroaralkylrest bedeutet), $-\text{C}(\text{O})\text{R}$ (wobei R ein Wasserstoffatom, einen Alkyl-, Alkenyl-, Cycloalkyl-, Cycloalkylalkyl-, Haloalkyl-, Aryl-, Aralkyl-, Aralkenyl-, Heteroaryl-, Heteroaralkyl- oder Heteroaralkenylrest bedeutet), $-\text{S}(\text{O})_n\text{R}$ [wobei n eine Zahl von 0 bis 2 ist und R ein Wasserstoffatom (mit der Maßgabe, daß n 0 ist), einen Alkyl-, Haloalkyl-, Alkenyl-, Cycloalkyl-, Cycloalkylalkyl-, Amino-, monosubstituierten Amino-, disubstituierten Amino-, Aryl-, Heteroaryl-, Aralkyl- oder Heteroaralkylrest bedeutet], $-\text{COOH}$, $-(\text{Alkyl})\text{COOH}$, $-\text{COOR}^a$, $-(\text{Alkyl})\text{COOR}^a$ (wobei R^a einen Alkyl-, Heteroalkyl-, Aralkyl- oder Heteroaralkylrest bedeutet), $-\text{CONR}'\text{R}''$, $-(\text{Alkyl})\text{CONR}'\text{R}''$ (wobei R' und R'' unabhängig voneinander ausgewählt sind

aus einem Wasserstoffatom, einem Alkyl-, Cycloalkyl-, Cycloalkylalkyl-, Aryl-, Aralkyl-, Heteroaryl- oder Heteroaralkylrest) oder einer Aminoschutzgruppe. Insbesondere umfaßt der Begriff Heterocyclorest, ist jedoch nicht beschränkt auf die Tetrahydropyran-, Piperidino-, Piperazino-, Morpholino- und Thiomorpholino-, Thiomorpholino-1-oxid-, Thiomorpholino-1,1-dioxidgruppe und Derivate davon.

Ein "Heteroalkylrest" bedeutet einen Alkyl-, Cycloalkyl- oder Cycloalkylalkylrest, wie vorstehend definiert, der einen Substituenten trägt, der ausgewählt ist aus einem Rest der Formel $-NR^3R^b$, $-OR^c$, $S(O)_nR^d$, $-P(O)(OR^e)(OR^f)$, $-P(O)(OR^e)R^g$ oder $-P(O)(NR^hR^i)_2$, wobei n eine Zahl von 0 bis 2 ist, R^a ein Wasserstoffatom, einen Alkyl-, Haloalkyl-, Cycloalkyl-, Cycloalkylalkyl-, Aryl-, Aralkyl-, Aralkenyl-, Heteroaryl-, Heteroaralkyl-, Heteroaralkenyl- oder Acylrest bedeutet; R^b ein Wasserstoffatom, einen Alkyl-, Aryl-, Aralkyl-, Acylrest, einen Rest der Formel $-SO_2R$ (wobei R einen Alkyl-, Haloalkyl-, Amino-, monosubstituierten Amino- oder disubstituierten Aminorest darstellt), $-COOR$ (wobei R ein Wasserstoffatom, einen Alkyl-, Aralkyl- oder Heteroaralkylrest bedeutet), $-CONR^iR^j$, $-(Alkylen)CONR^iR^j$ (wobei R^i und R^j unabhängig voneinander ausgewählt sind aus einem Wasserstoffatom, einem Alkyl-, Cycloalkyl-, Cycloalkylalkyl-, Aryl-, Aralkyl-, Heteroaryl- oder Heteroaralkylrest), $-P(O)(OR)_2$ (wobei jedes R unabhängig voneinander einen Alkyl-, Aryl- oder Aralkylrest bedeutet), $-P(O)(NR^iR^j)_2$ (wobei R^i und R^j unabhängig voneinander ausgewählt sind aus einem Alkyl-, Alkenyl-, Haloalkyl-, Cycloalkylalkyl-, Aryl-, Aralkyl-, Heteroaryl- oder Heteroaralkylrest) oder $-P(O)(OR)R^i$ bedeutet (wobei R einen Alkyl-, Aryl- oder Aralkylrest und R^i einen Alkyl-, Cycloalkyl-, Cycloalkylalkyl-, Aryl-, Aralkyl-, Heteroaryl- oder Heteroaralkylrest bedeutet); R^c ein Wasserstoffatom, einen Alkyl-, Haloalkyl-, Cycloalkyl-, Cycloalkylalkyl-, Aryl-, Aralkyl-, Aralkenyl-, Heteroaryl-, Heteroaralkyl-, Heteroaralkenyl-, Acylrest, einen Rest der Formel $-CONR^iR^j$ (wobei R^i und R^j unabhängig voneinander ausgewählt sind aus einem Wasserstoffatom, einem Alkyl-, Cycloalkyl-, Cycloalkylalkyl-, Aryl-, Aralkyl-, Heteroaryl- oder Heteroaralkylrest), $-P(O)(OR)_2$ (wobei jedes R unabhängig voneinander einen Alkyl-, Aryl- oder Aralkylrest bedeutet), $-P(O)(NR^iR^j)_2$ (wobei R^i und R^j unabhängig voneinander ausgewählt sind aus einem Alkyl-, Alkenyl-, Heteroalkyl-, Haloalkyl-, Cycloalkyl-, Cycloalkylalkyl-, Aryl-, Aralkyl-, Heteroaryl- oder Heteroaralkylrest) oder $-P(O)(OR)R^i$ darstellt (wobei R einen Alkyl-, Aryl- oder Aralkylrest und R^i einen Alkyl-, Cycloalkyl-, Cycloalkylalkyl-, Aryl-, Aralkyl-, Heteroaryl- oder Heteroaralkylrest bedeutet); R^d ein Wasserstoffatom (mit der Maßgabe, daß n 0 ist), einen Alkyl-, Cycloalkyl-, Cycloalkylalkyl-, Aryl-, Aralkyl-, Heteroaryl-, Heteroaralkyl-, Amino-, monosubstituierten Amino- oder disubstituierten Aminorest darstellt; R^e und R^f unabhängig voneinander ausgewählt sind aus einem Alkyl- oder Arylrest; R^g ein Wasserstoffatom, einen Alkyl-, Cycloalkyl-, Cycloalkylalkyl-, Aryl-, Aralkyl-, Heteroaryl- oder Heteroaralkylrest bedeutet; R^h und R^i unabhängig voneinander ausgewählt sind aus einem Alkyl-, Alkenyl-, Heteroalkyl-, Haloalkyl-, Cycloalkyl-, Cycloalkylalkyl-, Aryl-, Aralkyl-, Heteroaryl- oder Heteroaralkylrest. Repräsentative Beispiele umfassen, sind jedoch nicht beschränkt auf die 2-Methoxyethyl-, Benzyloxymethyl-, Thiophen-2-ylthiomethylgruppe und dergleichen.

Ein "Cycloalkylalkylrest" bedeutet einen Rest der Formel $-R^aR^b$, wobei R^a einen Alkylenrest und R^b einen Cycloalkylrest bedeutet, wie vorstehend definiert, z. B. die Cyclopropylmethyl-, Cyclohexylpropyl-, 3-Cyclohexyl-2-methylpropylgruppe und dergleichen.

Ein "Aralkylrest" bedeutet einen Rest der Formel $-R^aR^b$, wobei R^a einen Alkylenrest und R^b einen Arylrest bedeutet, wie vorstehend definiert, z. B. die Benzyl-, Phenylethyl-, 3-(3-Chlorphenyl)-2-methylpentylgruppe und dergleichen.

Ein "Aralkenylrest" bedeutet einen Rest der Formel $-R^aR^b$, wobei R^a einen Alkenylrest und R^b einen Arylrest bedeutet, wie vorstehend definiert, z. B. die 3-Phenyl-2-propenylgruppe und dergleichen.

Ein "Heteroaralkylrest" bedeutet einen Rest der Formel $-R^aR^b$, wobei R^a einen Alkylenrest und R^b einen Heteroarylrest bedeutet, wie vorstehend definiert, z. B. die Pyridin-3-ylmethyl-, 3-(Benzofuran-2-yl)propylgruppe und dergleichen.

Ein "Heteroaralkenylrest" bedeutet einen Rest der Formel $-R^aR^b$, wobei R^a einen Alkenylrest und R^b einen Heteroarylrest bedeutet, wie vorstehend definiert, z. B. die 3-Pyridin-3-ylpropen-2-ylgruppe und dergleichen.

Ein "Heterocycloalkylrest" bedeutet einen Rest der Formel $-R^aR^b$, wobei R^a einen Alkylenrest und R^b einen Heterocyclorest bedeutet, wie vorstehend definiert, z. B. die Tetrahydropyran-2-ylmethyl-, 4-Methylpiperazin-1-ylethylgruppe und dergleichen.

Ein "Alkoxy-", "Aryloxy-", "Heteroaryloxy-", "Aralkyloxy-" oder "Heteroaralkyloxyrest" bedeutet einen Rest der Formel $-OR$, wobei R einen Alkyl-, Aryl-, Heteroaryl-, Aralkyl- bzw. Heteroaralkylrest bedeutet, wie vorstehend definiert, z. B. die Methoxy-, Phenoxy-, Pyridin-2-yloxy-, Benzyloxygruppe und dergleichen.

"Gegebenenfalls" oder "fakultativ" bedeutet, daß der anschließend beschriebenen Vorgang oder Umstand erfolgen kann, aber nicht erfolgen muß, und daß die Beschreibung Fälle umfaßt, wobei der Vorgang oder Umstand erfolgt, und Fälle umfaßt, wobei der Vorgang oder Umstand nicht erfolgt. Z.B. bedeutet ein "Heterocyclorest, gegebenenfalls mono- oder disubstituiert mit einem Alkylrest", daß der Alkylrest vorliegen kann, aber nicht vorliegen muß, und die Beschreibung umfaßt Situationen, in denen der Heterocyclorest mit einem Alkylrest mono- oder disubstituiert ist, und Situationen, in denen der Heterocyclorest nicht mit einem Alkylrest mono- oder disubstituiert ist.

Eine "Aminoschutzgruppe" bezieht sich auf solche organische Gruppen, die dafür verwendet werden, Stickstoffatome während der Syntheseverfahren gegen unerwünschte Reaktionen zu schützen, z. B. die Benzyl-, Benzyloxycarbonyl-(CBZ), tert.-Butoxycarbonyl-(Boc), Trifluoracetyl-, 2-Trimethylsilylthansulfonylgruppe (SES) und dergleichen.

Verbindungen mit der gleichen Molekülformel, die sich jedoch in der Art oder der Sequenz der Bindung ihrer Atome oder in der Anordnung ihrer Atome im Raum unterscheiden, werden als "Isomere" bezeichnet. Isomere, die sich in der Anordnung ihrer Atome im Raum unterscheiden, werden als "Stereoisomere" bezeichnet.

Stereoisomere, die keine Spiegelbilder zueinander sind, werden als "Diastereomere" bezeichnet, und solche, die keine übereinanderlegbaren Spiegelbilder zueinander sind, werden als "Enantiomere" bezeichnet. Wenn eine Verbindung ein Asymmetriezentrum aufweist, z. B. ist es an vier verschiedene Reste gebunden, ist ein Paar von Enantiomeren möglich. Ein Enantiomer kann durch die absolute Konfiguration seines Asymmetriezentrums charakterisiert werden und wird durch die R- und S-Sequenzregeln von Cahn und Prelog beschrieben oder durch die Art und Weise, wie das Molekül die Ebene von polarisiertem Licht dreht, wobei es als rechtsdrehend oder linksdrehend bezeichnet wird (d. h. (+) bzw. (-)-Isomere). Eine chirale Verbindung kann entweder als einzelnes Enantiomer oder als Gemisch daraus vorliegen. Ein Gemisch, das gleiche Mengenverhältnisse der Enantiomere enthält, wird ein "racemisches Gemisch" genannt.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen können ein oder mehrere Asymmetriezentren besitzen; solche Verbindungen können somit als einzelne (R)- oder (S)-Stereoisomere oder als Gemische daraus erzeugt werden. Wenn z. B. die R¹- und R²-Substituenten in einer Verbindung der Formel (I) unterschiedlich sind, ist das Kohlenstoffatom, an das sie gebunden sind, ein Asymmetriezentrum, und deshalb kann die Verbindung der Formel (I) als ein (R)- oder (S)-Stereoisomer vorliegen. Sofern nicht anders angegeben, soll die Beschreibung oder die Nennung einer bestimmten Verbindung in der Beschreibung und in den Ansprüchen sowohl einzelne Isomere als auch Gemische, racemische oder andere Gemische daraus, umfassen. Die Verfahren zur Bestimmung der Stereochemie und die Trennung von Stereoisomeren sind dem Fachmann bekannt (vgl. die Beschreibung in Kapitel 4 von "Advanced Organic Chemistry", 4. Aufl., J. March, John Wiley and Sons, New York, 1992).

Ein "pharmazeutisch verträglicher Excipient" bedeutet einen Excipienten, der zur Herstellung eines Arzneimittels verwendet werden kann, das im allgemeinen sicher, nicht-toxisch und weder biologisch noch anderweitig unerwünscht ist, und umfaßt einen Excipienten, der sowohl in der Tiermedizin als auch für Medikamente zur Verwendung beim Menschen eingesetzt werden kann. Ein "pharmazeutisch verträglicher Excipient", wie in der Beschreibung und in den Patentansprüchen verwendet, umfaßt sowohl einen als auch mehr als einen solchen Excipienten.

Ein "pharmazeutisch verträgliches Salz" einer Verbindung bedeutet ein Salz, das pharmazeutisch verträglich ist und das die gewünschte pharmakologische Aktivität der Ausgangsverbindung besitzt. Solche Salze umfassen:

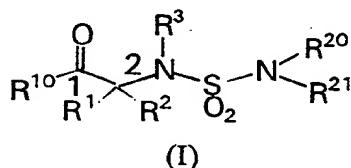
(1) Säureadditionssalze, die mit anorganischen Säuren erzeugt werden, wie z. B. Salzsäure, Bromwasserstoffsäure, Schwefelsäure, Salpetersäure, Phosphorsäure und dergleichen; oder die mit organischen Säuren erzeugt werden, wie z. B. Essigsäure, Propionsäure, Hexansäure, Cyclopentanpropionsäure, Glykolsäure, Brenztraubensäure, Milchsäure, Malonsäure, Bernsteinsäure, Apfelsäure, Maleinsäure, Fumarsäure, Weinsäure, Citronensäure, Benzoesäure, 3-(4-Hydroxybenzoyl)benzoesäure, Zimtsäure, Mandelsäure, Methansulfonsäure, Ethansulfonsäure, 1,2-Ethandisulfonsäure, 2-Hydroxyethansulfonsäure, Benzolsulfonsäure, 4-Chlorbenzolsulfonsäure, 2-Naphthalinsulfonsäure, 4-Toluolsulfonsäure, Camphersulfonsäure, 4-Methylbicyclo[2,2,2]-oct.-2-en-1-carbonsäure, Glukohexonsäure, 4,4'-Methylenbis-(3-hydroxy-2-en-1-carbonsäure), 3-Phenylpropionsäure, Trimethylessigsäure, tert.-Butylessigsäure, Laurylschwefelsäure, Gluconsäure, Glutaminsäure, Hydroxynaphthoesäure, Salicylsäure, Stearinsäure, Muconsäure und dergleichen; oder

(2) Salze, die erzeugt werden, wenn ein saures Proton, das in der Ausgangsverbindung vorliegt, entweder durch ein Metallion ersetzt wird, z. B. ein Alkalimetallion, ein Erdalkalimetallion oder ein Aluminiumion; oder mit einer organischen Base, wie z. B. Ethanolamin, Diethanolamin, Triethanolamin, Tromethamin, N-Methylglukamin und dergleichen, zusammenwirkt.

"Arzneimittelvorstufen" bedeutet eine beliebige Verbindung, die in vivo einen aktiven Ausgangsarzneistoff der Formel (I) freisetzt, wenn eine solche Arzneimittelvorstufe an einen Säuger verabreicht wird. Arzneimittelvorstufen einer Verbindung der Formel (I) werden hergestellt, indem funktionelle Gruppen, die in der Verbindung der Formel (I) vorliegen, in einer Art und Weise modifiziert werden, daß die Modifikationen in vivo gespalten werden können, wobei die Ausgangsverbindung freigesetzt wird. Arzneimittelvorstufen umfassen Verbindungen der Formel (I), in denen eine Hydroxy-, Amino- oder Sulfhydrylgruppe in Verbindung (I) an einen beliebigen Rest gebunden ist, der in vivo abgespalten werden kann, so daß die freie Hydroxyl-, Amino- bzw. Sulfhydrylgruppe wiederhergestellt wird. Beispiele von Arzneimittelvorstufen umfassen, sind jedoch nicht beschränkt auf Ester (z. B. Acetat-, Formiat- und Benzoat-Derivate), Carbamate (z. B. N,N-Dimethylaminocarbonyl) von funktionellen Hydroxylgruppen in Verbindungen der Formel (I) und dergleichen.

Nomenklatur

Die Benennung und Numerierung der Verbindungen der Erfindung wird nachstehend erläutert.



Die in dieser Erfindung verwendete Nomenklatur basiert im allgemeinen auf den UPAC-Empfehlungen, z. B. wird eine Verbindung der Formel (I),

in der R¹⁰ die Gruppe -NHOH, R¹ eine 2-Propylgruppe, R² ein Wasserstoffatom und R³ eine Benzylgruppe darstellt, die Stereochemie am Kohlenstoffatom, an das R¹ und R² angelagert sind, (RS) ist und R²⁰ und R²¹ zusammen mit dem Stickstoffatom, an das sie angelagert sind, einen Piperidinoring bilden, der in Position 4 mit einer Phenoxygruppe substituiert ist, mit N-Hydroxy-2-(RS)-[benzyl-4-(phenoxy)piperidin-1-sulfonyl]amino}-3-methylbutyramid bezeichnet; in der R¹⁰ eine OH-Gruppe, R¹ Me, R² und R³ Wasserstoffatome bedeuten, die Stereochemie am Kohlenstoffatom, an das R¹ und R² angelagert sind, (RS) ist und R²⁰ und R²¹ zusammen mit dem Stickstoffatom, an das sie angelagert sind, einen Piperazinoring bilden, der in Position 4 mit einer 4-Chlorphenylgruppe substituiert ist, mit 2-(RS)-[4-(4-Chlorphenyl)piperazin-1-sulfonyl]amino}propionsäure bezeichnet;

in der R¹⁰ die Gruppe -NHOH bedeutet, R¹ und R² einen Cyclopentanring bilden, R³ ein Wasserstoffatom darstellt, die Stereochemie am Kohlenstoffatom, an das R¹ und R² angelagert sind, (RS) ist und R²⁰ und R²¹ zusammen mit dem Stickstoffatom, an das sie angelagert sind, einen Piperazinoring bilden, der in Position 4 mit einer 4-Chlorphenylgruppe substituiert ist, mit N-Hydroxy-1-[4-(4-chlorphenyl)piperazin-1-sulfonyl]amino}cyclopentan-1-(RS)-carboxamid be-

zeichnet; und

in der R¹⁰ die Gruppe -NHOH, R¹ und R³ einen Piperidinring bilden, R² ein Wasserstoffatom bedeutet, die Stereochemie am Kohlenstoffatom, an das R¹ und R² angelagert sind, (R) ist und R²⁰ und R²¹ zusammen mit dem Stickstoffatom, an das sie angelagert sind, einen Piperazinoring bilden, der in Position 4 mit einer Phenoxygruppe substituiert ist, mit N-Hydroxy-1-[4-(phenoxy)piperazin-1-sulfonyl]piperidin-2-(R)-carboxamid bezeichnet;

in der R¹⁰ die Gruppe -NHOH ist, R² ein Wasserstoffatom bedeutet, R¹ und R³ zusammen mit dem Stickstoffatom, an das sie angelagert sind, einen Piperazinoring bilden, der in Position 4 mit einer N,N-Dimethylaminocarbonylgruppe substituiert ist, und R²⁰ und R²¹ zusammen mit dem Stickstoffatom, an das sie angelagert sind, einen 1,2,3,6-Tetrahydropyridinring bilden, der in Position 4 mit einer 4-Fluorphenylgruppe substituiert ist, mit N-Hydroxy-4-(N,N-dimethylaminocarbonyl)-1-[4-(4-fluorphenyl)-1,2,3,6-tetrahydropyridin-1-sulfonyl]piperazin-2-(R)-carboxamid bezeichnet.

Bevorzugte Ausführungsformen

Der Umfang dieser Erfindung ist in der Zusammenfassung der Erfindung definiert, jedoch sind bestimmte Verbindungen der Formel (I) bevorzugt.

(I) Hydroxamsäuren und ihre Derivate: Verbindungen der Formel (I), in der R¹⁰ einen Rest der Formel -NR¹¹OR¹² bedeutet.

In dieser Gruppe von Verbindungen ist eine Gruppe bevorzugt, in der R¹⁰ die Gruppe -NHOH bedeutet.

In dieser bevorzugten Gruppe ist eine Gruppe von Verbindungen stärker bevorzugt, in denen:

R¹ ein Wasserstoffatom, einen Alkyl-, Cycloalkyl-, Aryl-, Aralkyl- oder Heteroalkylrest, stärker bevorzugt eine 2-Propyl-, tert.-Butyl-, 1-Hydroxyethyl-, tert.-Butoxymethyl-, 2,2-Dimethylpropyl-, 2-Methylpropyl-, 1-Methylpropyl-, n-Propyl-, Benzyl-, Phenyl-, 4-Fluorphenyl-, Cyclohexyl-, (1-Methyl-1-methylthio)ethyl-, Phenylthiomethyl-, Benzylthiomethyl-, Thiophen-2-ylthiomethyl-, Pyridin-2-ylthiomethyl-, 4-(Benzyloxycarbonylamino)butyl- oder Benzyloxymethylgruppe, am stärksten bevorzugt eine 2-Propyl-, 1-Methylpropyl-, 2-Methylpropyl-, 2,2-Dimethylpropyl-, n-Propyl- oder 4-Fluorphenylgruppe darstellt;

R² ein Wasserstoffatom bedeutet; und

R³ ein Wasserstoffatom, einen Alkyl-, Aralkyl-, Heteroaralkyl- oder Heteroalkylrest, vorzugsweise ein Wasserstoffatom, eine Methyl-, N,N-Dimethylaminoethyl-, Pyridin-3-ylmethyl-, Benzyl- oder 2-Phenoxyethylgruppe, am stärksten bevorzugt ein Wasserstoffatom, N,N-Dimethylaminoethyl- oder Pyridin-3-ylmethylgruppe darstellt.

In dieser Gruppe sind Verbindungen besonders bevorzugt, bei denen die räumliche Anordnung der Gruppen am Kohlenstoffatom, an das R¹ und R² angelagert sind, so vorliegt, wie in der nachstehenden Fig. 1 dargestellt.

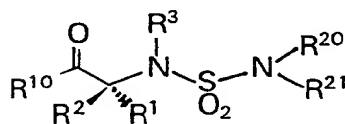


Fig. 1

Eine weitere stärker bevorzugte Gruppe von Verbindungen ist diejenige, in der R¹ und R² zusammen mit den Kohlenstoffatomen, an die sie angelagert sind, einen carbocyclischen oder heterocyclischen Ring bilden, vorzugsweise einen carbocyclischen Ring mit einer Ringgröße zwischen 3 und 6 Kohlenstoffatomen, stärker bevorzugt mit 5 oder 6 Kohlenstoffatomen, oder einen heterocyclischen Ring mit 6 Ringatomen, wobei ein einziges N-, O- oder S-Atom enthalten ist und das Kohlenstoffatom, an das R¹ und R² angelagert sind, in Position 4 des heterocyclischen Rings vorliegt, am stärksten bevorzugt ist ein Cyclopentyl-, Cyclohexyl- oder Piperidinoring, wobei das Stickstoffatom im Piperidinoring gegebenenfalls substituiert ist mit einem Acylrest, einem Rest der Formel -SO₂R (wobei R einen Alkyl-, Amino-, monosubstituierten Amino- oder disubstituierten Aminorest bedeutet) oder -CONR'R'' (wobei R' und R'' unabhängig voneinander ausgewählt sind aus einem Wasserstoffatom, einem Alkyl-, Cycloalkyl-, Cycloalkylalkyl-, Aryl-, Aralkyl-, Heteroaryl- und Heteroaralkylrest); und

R³, wie vorstehend beschrieben, vorzugsweise ein Wasserstoffatom ist.

Eine weitere stärker bevorzugte Gruppe von Verbindungen ist diejenige, in der R³ und R¹ zusammen mit den Atomen, an die sie angelagert sind, einen Heterocycloaminorest bilden, vorzugsweise einen Heterocycloaminorest mit einer Ringgröße von 6 Kohlenstoffatomen, der gegebenenfalls ein zweites Heteroatom enthält, das ausgewählt ist aus der Gruppe, die aus N, O oder S(O)_n besteht (wobei n eine Zahl von 0 bis 2 ist), vorzugsweise in Position 4, wobei das Stickstoffatom, an das R³ angelagert ist, in Position 1 des Heterocycloaminorestes liegt. Bevorzugte Heterocycloaminoreste, die durch R³ und R¹ gebildet werden, umfassen, sind jedoch nicht beschränkt auf eine Piperidino-, Morpholino-, Thiomorpholino-, Thiomorpholino-1-oxid-, Thiomorpholino-1,1-dioxid-, 2,2-Dimethylthiomorpholino- oder Piperazinogruppe, wobei der Piperazinoring gegebenenfalls substituiert ist, vorzugsweise am Stickstoffatom in Position 4, mit einem Alkyl-, Haloalkyl-, Cycloalkylalkyl-, Aralkyl-, Heteroaralkyl-, Acylrest, einem Rest der Formel -COOR^a, -(Alkylen)COOR^a (wobei R^a einen Alkylrest bedeutet), -SO₂R (wobei R einen Alkyl-, Amino-, monosubstituierten Amino- oder disubstituierten Aminorest bedeutet), -CONR'R'' oder -(Alkylen)CONR'R'' (wobei R' und R'' unabhängig voneinander ausgewählt sind aus einem Wasserstoffatom, einem Alkyl-, Cycloalkyl-, Cycloalkylalkyl-, Aryl-, Aralkyl-, Heteroaryl- und Heteroaralkylrest), vorzugsweise einem Acyl-, Haloalkylrest, einem Rest der Formel -SO₂R (wobei R einen Alkyl-, Amino-, monosubstituierten Amino- oder disubstituierten Aminorest bedeutet), -CONR'R'' (wobei R' und R'' unabhängig voneinander ausgewählt sind aus einem Wasserstoffatom, einem Alkyl-, Cycloalkyl-, Cycloalkylalkyl-, Aryl-, Aralkyl-, Heteroaryl- und Heteroaralkylrest), stärker bevorzugt einer Acetyl-, Formyl-, 2,2,2-Trifluorethyl-, Aminocarbonyl-, tert.-Butyl-

laminocarbonyl-, N,N-Dimethylaminocarbonyl-, 2,4-Difluorphenylaminocarbonyl-, N,N-Dimethylaminosulfonyl-, Bis(N,N-dimethylaminophosphoryl)-, Morpholin-4-ylcarbonyl-, Morpholin-4-ylsulfonyl- oder 1,4-Pyrazin-2-ylcarbonylgruppe. Vorzugsweise ist R² ein Wasserstoffatom.

In dieser Gruppe sind diejenigen Verbindungen besonders bevorzugt, in denen die räumliche Anordnung der Gruppen am Kohlenstoffatom, an das R¹ und R² angelagert sind, in der Stereochemie (R) vorliegt.

In den vorstehend erwähnten bevorzugten und stärker bevorzugten Resten von R¹, R² und R³, umfassend ihre stärker bevorzugten Untergruppen, ist eine Gruppe von Verbindungen noch stärker bevorzugt wenn eine dieser Gruppen kombiniert wird mit entweder:

(i) R²⁰ und R²¹ sind unabhängig voneinander ein Wasserstoffatom, ein Alkyl-, Acyl-, Aralkyl-, Aralkenyl- oder Heteroalkenylrest;

(ii) R²⁰ und R²¹ bilden zusammen mit dem Stickstoffatom, an das sie angelagert sind, einen Heterocycloaminorest, wobei stärker bevorzugt R²⁰ und R²¹ zusammen mit dem Stickstoffatom, an das sie angelagert sind, einen Piperidino- oder Piperazinoring bilden, wobei:

der Piperidinoring gegebenenfalls in Position 4 substituiert ist durch einen Aryl-, Heteroaryl-, Acylrest, einen Rest der Formel -CONR'R'' (wobei R' und R'' unabhängig voneinander ausgewählt sind aus einem Wasserstoffatom, einem Alkyl-, Cycloalkyl-, Cycloalkylalkyl-, Aryl-, Aralkyl-, Heteroaryl- und Heteroaralkylrest), -OR (wobei R einen Aryl- oder Heteroarylrest bedeutet) oder -S(O)_nR (wobei n eine Zahl von 0 bis 2 ist und R einen Aryl- oder Heteroarylrest bedeutet), stärker bevorzugt eine Phenyl-, Phenoxy-, (4-Imidazol-1-yl)phenoxy-, 5-Chlorpyridin-2-yloxy-, 4-Chlorphenoxy-, 4-Fluorphenoxy-, 4-Chlorbenzoyl-, 4-Cyanobenzoyl-, 4-Methylbenzoyl-, 4-Chlorphenylsulfonyl-, Phenylthio-, Pyridin-4-ylthio-, Pyridin-2-ylthio-, Benzoxazol-2-yl-, Benzothiazol-2-ylthio-, 5-Phenylthiazol-2-yl-, 5-Fluorindol-3-yl-, 6-Chlorindol-3-yl-, 5-Phenylimidazol-2-yl-, Benzimidazol-2-yl-, 4-Methylphenylthio-, 4-Chlorphenylthio-, 4-Cyanophenyl-, 4-Fluorphenyl-, 4-Fluorbenzoyl-, 4-Fluorphenylaminocarbonyl-, 5-Chlorindol-3-yl-, 5-Chlorbenzotriazol-1-yl-, 6-Methylindol-3-yl-, 5-Fluorindol-3-ylcarbonyl-, 6-Fluorindol-3-yl-, 4,5,6,7-Tetrafluorindol-3-yl-, 4-Chlorindol-3-yl-, 7-Methylindol-3-yl-, 5-Cyanoindol-3-yl-, 6-Cyanoindol-3-yl-, Benzothiophen-2-yl-, Benzothiophen-3-yl-, Chinolin-3-yl-, 5-Chlorbenzimidazol-1-yl, Pyridin-2-yloxy-, 6-Chlorpyridin-2-yloxy-, Naphth-1-yl-, Naphth-2-yl-, 1,2,3,4-Tetrahydro-β-carbolin-, 7-Chlor-1,3-dihydro-2H-1,4-benzodiazepin-2-on-5-yl-, 8-Chlor-1,3-dihydro-2H-1,4-benzodiazepin-2-on-5-yl-, 7-Fluor-1,3-dihydro-2H-1,4-benzodiazepin-2-on-5-yl- oder 8-Fluor-1,3-dihydro-2H-1,4-benzodiazepin-2-on-5-ylgruppe, stärker bevorzugt eine 4-Chlorphenoxy-, 4-Fluorphenoxy-, 4-Fluorphenyl-, 5-Chlorpyridin-2-yloxy-, 6-Chlorpyridin-2-yloxy-, Pyridin-2-yloxy-, Phenoxy-, Phenylthio-, Pyridin-4-ylthio-, 4-Chlorbenzoyl-, 5-Fluorindol-3-yl-, 4,5,6,7-Tetrafluorindol-3-yl-, 6-Methylindol-3-yl-, 5-Chlorindol-3-yl-, 5-Cyanoindol-3-ylgruppe, 5-Chlorbenzotriazol-1-yl, 1,2,3,4-Tetrahydro-β-carbolin- oder 6-Chlorindol-3-yl-, am stärksten bevorzugt eine 4-Chlorphenoxy-, 4-Fluorphenoxy-, 5-Chlorpyridin-2-yloxy-, 6-Chlorpyridin-2-yloxy-, Pyridin-2-yloxygruppe; und

der Piperazinoring gegebenenfalls in Position 4 substituiert ist durch einen Aryl-, Heteroarylrest, einen Rest der Formel -CONR'R'' (wobei R' und R'' unabhängig voneinander ausgewählt sind aus einem Wasserstoffatom, einem Alkyl-, Cycloalkyl-, Cycloalkylalkyl-, Aryl-, Aralkyl-, Heteroaryl- und Heteroaralkylrest) oder einen -S(O)_nArylrest, stärker bevorzugt eine 4-Chlorphenyl-, 5-Chlorpyridin-2-yl-, 4-Benzyloxyphenyl-, 4-(Pyridin-4-yl)methoxyphenyl-, 2-Phenylbenzoxazol-5-yl-, Pyridin-4-yl-, 5-Trifluormethylpyridin-2-yl-, 4-Cyanophenyl-, 5-Nitropyridin-2-yl-, 5-Brompyridin-2-yl-, 4-Biphenylaminocarbonyl-, 4-Phenoxyphenylaminocarbonyl-, 4-Benzyloxyphenylaminocarbonyl- oder 4-Chlorphenylaminocarbonylgruppe, am stärksten bevorzugt eine 4-Chlorphenyl-, 4-Benzyloxyphenyl-, 5-Chlorpyridin-2-yl-, 4-Cyanophenyl-, 4-Chlorphenylaminocarbonyl- oder 2-Phenylbenzoxazol-5-ylgruppe; oder

(iii) R²⁰ und R²¹ bilden zusammen mit dem Stickstoffatom, an das sie angelagert sind, einen 1,2,3,6-Tetrahydropyridinring, der substituiert ist durch einen Aryl- oder Heteroarylring, vorzugsweise eine Phenyl-, 4-Chlorphenyl-, 4-Bromphenyl-, 4-Fluorphenyl-, 4-Methylphenyl-, 4-Fluor-3-methylphenyl-, 4-Chlor-3-trifluormethylphenyl-, 4-Methoxyphenyl-, 3-Chlor-4-fluorphenyl-, 5-Chlorindol-3-yl-, 5-Fluorindol-3-yl- oder 3,4-Difluorphenylgruppe, am stärksten bevorzugt eine 4-Chlorphenyl-, 4-Fluorphenyl-, 4-Fluor-3-methylphenyl- oder 3-Chlor-4-fluorphenylgruppe.

Vorzugsweise ist der Piperidinoring, der Piperazinoring oder der 1,2,3,6-Tetrahydropyridinring in Position 4 substituiert.

(II) Carbonsäuren: Verbindungen der Formel (I), in denen R¹⁰ eine OH-Gruppe ist.

In dieser Gruppe von Verbindungen ist eine Gruppe bevorzugt, in der:

R¹ ein Wasserstoffatom, einen Alkyl-, Aryl-, Aralkyl- oder Heteroalkylrest, vorzugsweise einen Alkyl-, Aryl- oder Heteroalkylrest, stärker bevorzugt ein Wasserstoffatom, eine 2-Propyl-, tert.-Butyl-, 1-Hydroxyethyl-, tert.-Butoxymethyl-, 2,2-Dimethylpropyl-, 2-Methylpropyl-, 1-Methylpropyl-, Propyl-, Benzyl-, Phenyl-, 4-Fluorphenyl-, Cyclohexyl-, (1-Methyl-1-methylthio)ethyl-, Phenylthiomethyl-, Benzylthiomethyl-, Thiophen-2-ylthiomethyl-, Pyridin-2-ylthiomethyl-, 4-(Benzyloxycarbonylaminobutyl- oder Benzyloxymethylgruppe, am stärksten bevorzugt ein Wasserstoffatom, eine Methyl- oder 2-Propylgruppe darstellt;

R² ein Wasserstoffatom bedeutet; und

R³ ein Wasserstoffatom, einen Alkyl-, Aralkyl-, Heteroaralkyl- oder Heteroalkylrest, vorzugsweise ein Wasserstoffatom, eine Benzyl-, N,N-Dimethylaminoethyl- oder Pyridin-3-ylmethylgruppe, am stärksten bevorzugt ein Wasserstoffatom, eine Benzyl- oder Pyridin-3-ylmethylgruppe darstellt.

In dieser Gruppe sind Verbindungen besonders bevorzugt, in denen die räumliche Anordnung der Gruppen am Kohlenstoffatom, an das R¹ und R² angelagert sind, so vorliegt, wie in der nachstehenden Fig. 1 dargestellt.

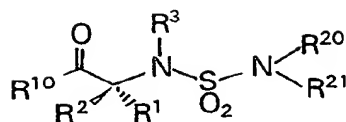


Fig. 1

Eine weitere bevorzugte Gruppe von Verbindungen ist diejenige, in der R^1 und R^2 zusammen mit den Kohlenstoffatomen, an die sie angelagert sind, einen carbocyclischen oder heterocyclischen Ring bilden, vorzugsweise einen carbocyclischen Ring mit einer Ringgröße zwischen 3 und 6 Kohlenstoffatomen, stärker bevorzugt mit 5 oder 6 Kohlenstoffatomen, oder einen heterocyclischen Ring mit 6 Ringatomen, wobei ein einziges N-, O- oder S-Atom enthalten ist und das Kohlenstoffatom, an das R^1 und R^2 angelagert sind, in Position 4 des heterocyclischen Rings vorliegt, am stärksten bevorzugt ist ein Cyclopentyl-, Cyclohexyl- oder Piperidinoring, wobei das Stickstoffatom im Piperidinoring gegebenenfalls substituiert ist durch einen Acylrest, einen Rest der Formel $-SO_2R$ (wobei R einen Alkyl-, Amino-, monosubstituierten Amino- oder disubstituierten Aminorest bedeutet) oder $-CONR'R''$ (wobei R' und R'' unabhängig voneinander ausgewählt sind aus einem Wasserstoffatom, einem Alkyl-, Cycloalkyl-, Cycloalkylalkyl-, Aryl-, Aralkyl-, Heteroaryl- und Heteroaralkylrest); und R^3 , wie vorstehend beschrieben, vorzugsweise ein Wasserstoffatom ist.

Eine weitere bevorzugte Gruppe von Verbindungen ist diejenige, in der R^3 und R^1 zusammen mit den Atomen, an die sie angelagert sind, einen Heterocycloaminorest bilden, vorzugsweise einen Heterocycloaminorest mit einer Ringgröße von 6 Ringatomen, der gegebenenfalls ein zweites Heteroatom enthält, das ausgewählt ist aus der Gruppe, die aus N, O oder $S(O)_n$ besteht (wobei n eine Zahl von 0 bis 2 ist), vorzugsweise in Position 4, wobei das Stickstoffatom, an das R^3 angelagert ist, in Position 1 des Heterocycloaminorestes liegt. Bevorzugte Heterocycloaminoreste, die durch R^3 und R^1 gebildet werden, umfassen, sind jedoch nicht beschränkt auf eine Piperidino-, Morpholino-, Thiomorpholino-, Thiomorpholino-1-oxid-, Thiomorpholino-1,1-dioxid-, 2,2-Dimethylthiomorpholino- oder Piperazinogruppe, wobei vorzugsweise das Stickstoffatom in Position 4 des Piperazinorings gegebenenfalls substituiert ist mit einem Alkyl-, Haloalkyl-, Cycloalkylalkyl-, Acylrest, einem Rest der Formel $-(Alkyl)COOR^a$ (wobei R^a einen Alkylrest bedeutet), $-SO_2R$ (wobei R einen Alkyl-, Amino-, monosubstituierten Amino- oder disubstituierten Aminorest bedeutet), $-CONR'R''$ oder $-(Alkyl)CONR'R''$ (wobei R' und R'' unabhängig voneinander ausgewählt sind aus einem Wasserstoffatom, einem Alkyl-, Cycloalkyl-, Cycloalkylalkyl-, Aryl-, Aralkyl-, Heteroaryl- und Heteroaralkylrest), vorzugsweise einem Acyl-, Haloalkylrest, einem Rest der Formel $-SO_2R$ (wobei R einen Alkyl-, Amino-, monosubstituierten Amino- oder disubstituierten Aminorest bedeutet), $-CONR'R''$ (wobei R' und R'' unabhängig voneinander ausgewählt sind aus einem Wasserstoffatom, einem Alkyl-, Cycloalkyl-, Cycloalkylalkyl-, Aryl-, Aralkyl-, Heteroaryl- und Heteroaralkylrest), stärker bevorzugt einer Acetyl-, Formyl-, 2,2,2-Trifluorethyl-, Aminocarbonyl-, N,N-Dimethylaminocarbonyl-, 2,4-Difluorphenylaminocarbonyl-, N,N-Dimethylaminosulfonyl-, Bis(N,N-dimethylaminophosphoryl)-, Morpholin-4-ylcarbonyl-, Morpholin-4-ylsulfonyl- oder 1,4-Pyrazin-2-ylcarbonylgruppe. Vorzugsweise ist R^2 ein Wasserstoffatom. In dieser Gruppe sind diejenigen Verbindungen besonders bevorzugt, in denen die räumliche Anordnung der Gruppen am Kohlenstoffatom, an das R^1 und R^2 angelagert sind, in der Stereochemie (R) vorliegt.

In den vorstehend erwähnten bevorzugten und stärker bevorzugten Untergruppen besteht eine noch stärker bevorzugte Gruppe von Verbindungen darin, daß entweder:

(i) R^{20} ein Wasserstoffatom oder ein Alkylrest, vorzugsweise ein Wasserstoffatom oder eine Methylgruppe; am stärksten bevorzugt eine Methylgruppe ist; und

R^{21} einen Aryl-, Aralkyl- oder Heteroaralkylrest, vorzugsweise eine Benzyl-, 4-Biphenylmethyl-, 3-(4-Biphenyl)propyl- oder 2-Phenylethylgruppe, am stärksten bevorzugt eine Benzyl-, 4-Biphenylmethyl- oder Pyridin-3-ylmethylgruppe darstellt;

(ii) R^{20} und R^{21} zusammen mit dem Stickstoffatom, an das sie angelagert sind, einen Heterocycloaminorest bilden, der substituiert ist mit einem Aryl- oder Heteroarylring, wobei stärker bevorzugt R^{20} und R^{21} zusammen mit dem Stickstoffatom, an das sie angelagert sind, einen Piperidino- oder Piperazinoring bilden, der vorzugsweise in Position 4 substituiert ist durch einen Aryl- oder Heteroarylrest, stärker bevorzugt wobei:

der Piperidinoring substituiert ist durch eine 4-Chlorphenyl-, 4-Bromphenyl-, 4-Fluorphenyl-, 4-Methylphenyl-, 4-Fluor-3-methylphenyl-, 4-Chlor-3-trifluormethylphenyl-, 4-Methoxyphenyl-, 3-Chlor-4-fluorphenyl-, 3,4-Difluorphenyl-, 4-(Pyridin-4-ylmethoxy)phenyl-, 4-(Pyridin-3-ylmethoxy)phenyl-, 5-Chlorpyridin-2-yl-, 5-Chlorpyridin-2-yloxy-, 6-Fluorbenzisothiazol-3-yl-, 6-Chlorindol-3-yl-, 5-Chlorindol-1-yl-, 5-Fluorindol-3-yl-, 4,5,6,7-Tetrafluorindol-3-yl- oder 6-Fluorindol-3-yl-, am stärksten bevorzugt 4-Chlorphenyl-, 4-Fluorphenyl-, 5-Chlorpyridin-2-yloxy-, 6-Fluorbenzisothiazol-3-yl-, 4-(Pyridin-4-ylmethoxy)phenyl-, oder 6-Fluorbenzisothiazol-3-ylgruppe; und

der Piperazinoring substituiert ist durch eine 4-Chlorphenyl-, 4-Bromphenyl-, 4-Fluorphenyl-, 4-Methylphenyl-, 4-Fluor-3-methylphenyl-, 4-Chlor-3-trifluormethylphenyl-, 4-Methoxyphenyl-, 3-Chlor-4-fluorphenyl-, 3,4-Difluorphenyl-, 4-(Pyridin-4-ylmethoxy)phenyl-, 4-(Pyridin-3-ylmethoxy)phenyl-, 5-Chlorpyridin-2-yl-, 6-Fluorbenzisothiazol-3-yl-, 6-Chlorindol-3-yl-, 5-Chlorindol-1-yl-, 5-Fluorindol-3-yl-, 4,5,6,7-Tetrafluorindol-3-yl- oder 6-Fluorindol-3-yl-, am stärksten bevorzugt 4-Chlorphenyl-, 4-Fluorphenyl-, 6-Fluorbenzisothiazol-3-yl-, 4-(Pyridin-4-ylmethoxy)phenyl- oder 6-Fluorbenzisothiazol-3-ylgruppe;

(iii) R^{20} und R^{21} zusammen mit dem Stickstoffatom, an das sie angelagert sind, einen 1,2,3,6-Tetrahydropyridinring bilden, der vorzugsweise in Position 4 substituiert ist durch einen Aryl- oder Heteroarylrest, vorzugsweise eine 4-Chlorphenyl-, 4-Bromphenyl-, 4-Fluorphenyl-, 4-Methylphenyl-, 4-Fluor-3-methylphenyl-, 4-Chlor-3-trifluormethylphenyl-, 4-Methoxyphenyl-, 3-Chlor-4-fluorphenyl-, 3,4-Difluorphenyl-, 4-(Pyridin-4-ylmethoxy)phenyl-,

4-(Pyridin-3-ylmethoxy)phenyl-, 5-Chlorpyridin-2-yl-, 6-Fluorbenzisothiazol-3-yl-, 6-Chlorindol-3-yl-, 5-Chlorindol-1-yl- oder 6-Fluorindol-3-ylgruppe, am stärksten bevorzugt eine 4-Chlorphenyl-, 4-Fluorphenyl- oder 4-Fluor-3-methylphenylgruppe; oder

(iv) R²⁰ und R²¹ zusammen mit dem Stickstoffatom, an das sie angelagert sind, einen Heterocycloaminorest bilden, der an einen Cycloalkyl-, Aryl oder Heteroarylring fusioniert ist.

Eine Gruppe von Verbindungen ist bevorzugt, in der R¹ und R² ein Wasserstoffatom, einen Alkyl-, Aryl-, Aralkyl- oder Heteroalkylrest bedeuten; R³ einen Alkyl-, Aralkyl-, Heteroalkyl- oder Heteroalkylrest darstellt; und R²¹ einen Aryl-, Aralkyl- oder Heteroalkylrest bedeutet. Vorzugsweise ist R¹ ein Wasserstoffatom oder ein Alkylrest; und R³ bedeutet einen Aralkyl- oder Heteroalkylrest, am stärksten bevorzugt ist R¹ ein Wasserstoffatom, eine Methyl- oder 2-Propylgruppe; R³ bedeutet eine Benzyl- oder 2-Phenylethylgruppe; R²⁰ ist ein Wasserstoffatom oder eine Methylgruppe; und R²¹ stellt eine Benzyl- oder Pyridin-3-ylmethylgruppe dar.

Beispiele besonders bevorzugter Verbindungen sind

N-Hydroxy-2-(R)-{[4-(4-chlorphenoxy)piperidin-1-sulfonyl]amino}-3-methylbutyramid;
 N-Hydroxy-2-(R)-{[4-(5-chlorpyridin-2-yloxy)piperidin-1-sulfonyl]amino}-3-methylbutyramid;
 N-Hydroxy-2-(R)-{[4-(4-fluorphenoxy)piperidin-1-sulfonyl]amino}-3-methylbutyramid;
 N-Hydroxy-2-(R)-{[4-(4-chlorphenyl)piperazin-1-sulfonyl]amino}-3-methylbutyramid;
 N-Hydroxy-2-(R)-{[4-(4-benzyloxyphenyl)piperazin-1-sulfonyl]amino}-3-methylbutyramid;
 N-Hydroxy-2-(R)-{[4-(5-chlorpyridin-2-yl)piperazin-1-sulfonyl]amino}-3-methylbutyramid;
 N-Hydroxy-2-(R)-{[4-(2-phenylbenzoxazol-5-yl)piperazin-1-sulfonyl]amino}-3-methylbutyramid;
 N-Hydroxy-1-[4-(phenoxy)piperidin-1-sulfonyl]piperidin-2-(RS)-carboxamid;
 N-Hydroxy-1-[4-(phenylthio)piperidin-1-sulfonyl]piperidin-2-(RS)-carboxamid;
 N-Hydroxy-1-[4-(pyridin-4-ylthio)piperidin-1-sulfonyl]piperidin-2-(R)-carboxamid;
 N-Hydroxy-1-[4-(4-chlorphenyl)piperazin-1-sulfonyl]piperidin-2-(RS)-carboxamid;
 N-Hydroxy-1-[4-(4-chlorbenzoyl)piperidin-1-sulfonyl]piperidin-2-(R)-carboxamid;
 N-Hydroxy-1-[4-(6-chlorindol-3-yl)piperidin-1-sulfonyl]piperidin-2-(RS)-carboxamid;
 N-Hydroxy-1-[4-(5-fluorindol-3-yl)piperidin-1-sulfonyl]piperidin-2-(RS)-carboxamid;
 N-Hydroxy-4-acetyl-1-[4-(4-chlorbenzoyl)piperidin-1-sulfonyl]piperazin-2-(RS)-carboxamid;
 N-Hydroxy-2-(R)-3-(R)-{[4-(5-chlorpyridin-2-yloxy)piperidin-1-sulfonyl]amino}-3-methylvaleramid;
 N-Hydroxy-2-(R)-3-(R)-{[4-(5-chlorpyridin-2-yloxy)piperidin-1-sulfonyl]amino}-4-methylvaleramid;
 N-Hydroxy-2-(R)-3-(S)-{[4-(6-chlorpyridin-2-yloxy)piperidin-1-sulfonyl]amino}-3-methylvaleramid;
 N-Hydroxy-2-(R)-{[4-(6-chlorpyridin-2-yloxy)piperidin-1-sulfonyl]amino}-4,4-dimethylvaleramid;
 N-Hydroxy-1-[4-(5-chlorpyridin-2-yloxy)piperidin-1-sulfonyl]piperidin-2-(RS)-carboxamid;
 N-Hydroxy-1-[4-(5-chlorindol-3-yl)piperidin-1-sulfonyl]piperidin-2-(RS)-carboxamid;
 N-Hydroxy-1-[4-(5-chlorbenzotriazol-1-yl)piperidin-1-sulfonyl]piperidin-2-(RS)-carboxamid;
 N-Hydroxy-4-acetyl-1-[4-(6-methylindol-3-yl)piperidin-1-sulfonyl]piperazin-2-(RS)-carboxamid;
 N-Hydroxy-1-[4-(4-chlorbenzoyl)piperidin-1-sulfonyl]-4-formylpiperazin-2-(RS)-carboxamid;
 N-Hydroxy-2-(R)-{[4-(5-chlorpyridin-2-yl)piperazin-1-sulfonyl]amino}-valeramid;
 N-Hydroxy-2-(R)-{[4-(5-chlorpyridin-2-yl)piperazin-1-sulfonyl]amino}-4-methylvaleramid;
 N-Hydroxy-2-(R)-{[4-(4-cyanophenyl)piperazin-1-sulfonyl]amino}-3-methylbutyramid;
 N-Hydroxy-2-(R)-{[4-(4-chlorphenylaminocarbonyl)piperazin-1-sulfonyl]amino}-3-methylbutyramid;
 N-Hydroxy-2-(R)-{[4-(4-chlorphenyl)piperazin-1-sulfonyl]amino}-valeramid;
 N-Hydroxy-1-[4-(5-chlorpyridin-2-yl)piperazin-1-sulfonyl]piperidin-2-(RS)-carboxamid;
 N-Hydroxy-1-[4-(4-chlorbenzoyl)piperidin-1-sulfonyl]-4-(N,N-dimethylaminocarbonyl)piperazin-2-(R)-carboxamid;
 N-Hydroxy-4-(N,N-dimethylaminocarbonyl)-1-[4-(4,5,6,7-tetrafluorindol-3-yl)piperidin-1-sulfonyl]piperazin-2-(R)-carboxamid;
 N-Hydroxy-4-(N,N-dimethylaminosulfonyl)-1-[4-(4,5,6,7-tetrafluorindol-3-yl)piperidin-1-sulfonyl]piperazin-2-(R)-carboxamid;
 N-Hydroxy-1-[4-(4-chlorbenzoyl)piperidin-1-sulfonyl]-4-(N,N-dimethylaminosulfonyl)piperazin-2-(R)-carboxamid;
 N-Hydroxy-1-[4-(4-chlorbenzoyl)piperidin-1-sulfonyl]-4-(1,4-pyrazin-2-ylcarbonyl)piperazin-2-(R)-carboxamid;
 N-Hydroxy-1-[4-(5-cyanoindol-3-yl)piperidin-1-sulfonyl]-4-(morpholin-4-ylcarbonyl)piperazin-2-(R)-carboxamid;
 N-Hydroxy-1-[4-(5-cyanoindol-3-yl)piperidin-1-sulfonyl]piperidin-2-(R)-carboxamid;
 N-Hydroxy-1-[4-(4,5,6,7-tetrafluorindol-3-yl)piperidin-1-sulfonyl]piperidin-2-(R)-carboxamid;
 N-Hydroxy-2-(R)-(4-fluorphenyl)-2-{[4-(4-fluorphenyl)-1,2,3,6-tetrahydropyridin-1-sulfonyl]amino}acetamid;
 N-Hydroxy-1-[4-(4-fluorphenyl)-1,2,3,6-tetrahydropyridin-1-sulfonyl]piperidin-2-(R)-carboxamid;
 N-Hydroxy-1-[4-(4-fluorphenyl)piperidin-1-sulfonyl]piperidin-2-(R)-carboxamid;
 N-Hydroxy-1-[4-(4-fluorphenyl)-1,2,3,6-tetrahydropyridin-1-sulfonyl]-4-(2,2,2-trifluorethyl)piperazin-2-(R)-carboxamid;
 N-Hydroxy-1-[4-(4-fluorphenyl)piperidin-1-sulfonyl]-4-(2,2,2-trifluorethyl)piperazin-2-(R)-carboxamid;
 N-Hydroxy-1-[4-(4-fluorphenyl)piperidin-1-sulfonyl]-4-(morpholin-4-ylcarbonyl)piperazin-2-(R)-carboxamid;
 N-Hydroxy-1-[4-(4-fluorphenyl)piperidin-1-sulfonyl]-4-(morpholin-4-ylsulfonyl)piperazin-2-(R)-carboxamid;
 N-Hydroxy-1-[4-(4-fluorphenyl)-1,2,3,6-tetrahydropyridin-1-sulfonyl]-4-(morpholin-4-ylsulfonyl)piperazin-2-(R)-carboxamid;
 N-Hydroxy-4-(N,N-dimethylaminosulfonyl)-1-[4-(4-fluorphenyl)piperidin-1-sulfonyl]piperazin-2-(R)-carboxamid;
 N-Hydroxy-4-(N,N-dimethylaminosulfonyl)-1-[4-(4-fluorphenyl)-1,2,3,6-tetrahydropyridin-1-sulfonyl]piperazin-2-(R)-carboxamid;

N-Hydroxy-4-[bis(N,N-dimethylaminophosphoryl)]-1-[4-(4-fluorphenyl)-1,2,3,6-tetrahydropyridin-1-sulfonyl]piperazin-2-(R)-carboxamid;
N-Hydroxy-4-[bis(N,N-dimethylaminophosphoryl)]-1-[4-(4-fluorphenyl)piperidin-1-sulfonyl]piperazin-2-(R)-carboxamid;
N-Hydroxy-4-(N,N-dimethylaminocarbonyl)-1-[4-(4-fluorphenyl)-1,2,3,6-tetrahydropyridin-1-sulfonyl]piperazin-2-(R)-carboxamid; 5
N-Hydroxy-4-(2,4-difluorphenylaminocarbonyl)-1-[4-(4-fluorphenyl)-1,2,3,6-tetrahydropiperidin-1-sulfonyl]piperazin-2-(R)-carboxamid;
N-Hydroxy-4-(N,N-Dimethylaminocarbonyl)-1-[4-(4-fluorphenyl)piperidin-1-sulfonyl]piperazin-2-(R)-carboxamid;
N-Hydroxy-4-(N,N-dimethylaminocarbonyl)-1-[4-(4-fluorphenyl)-3-oxo-piperazin-1-sulfonyl]piperazin-2-(R)-carboxamid; 10
N-Hydroxy-4-(N,N-dimethylaminocarbonyl)-1-[4-(4-fluorphenyl)-3-oxopiperidin-1-sulfonyl]piperazin-2-(R)-carboxamid;
N-Hydroxy-4-(N,N-dimethylaminocarbonyl)-1-[4-(4-fluorphenyl)-5-hydroxy-1,2,3,6-tetrahydropiperidin-1-sulfonyl]piperazin-2-(R)-carboxamid; 15
2-[Benzyl-(benzylmethylaminosulfonyl)amino]essigsäure;
2-(R)-[Benzyl-[(benzylmethyl)methylaminosulfonyl]amino]-3-methylbuttersäure;
2-(R)-[4-(4-Chlorphenyl)piperidin-1-sulfonyl]amino]propionsäure;
2-(R)-[4-(5-Chlorpyridin-2-yloxy)piperidin-1-sulfonyl]amino]-3-methylbuttersäure;
1-[4-(6-Fluorbenzisothiazol-3-yl)piperidin-1-sulfonyl]piperidin-2-(R)-carbonsäure; 20
1-[4-(6-Chlorindol-3-yl)piperidin-1-sulfonyl]piperidin-2-(R)-carbonsäure;
1-[4-(4-Chlorphenyl)piperidin-1-sulfonyl]-4-(N,N-dimethylaminocarbonyl)piperazin-2-(R)-carbonsäure;
4-(N,N-Dimethylaminocarbonyl)-1-[4-(4-fluorphenyl)piperidin-1-sulfonyl]piperazin-2-(R)-carbonsäure;
2-(R)-[4-(4-Chlorphenyl)piperazino-1-sulfonyl]amino]propionsäure;
2-(R)-[4-(4-Fluorphenyl)piperazino-1-sulfonyl]amino]essigsäure; 25
2-(R)-[4-(4-Chlorphenyl)piperazino-1-sulfonyl]amino]essigsäure;
2-(R)-[4-(Pyridin-4-ylmethoxyphenyl)piperazino-1-sulfonyl]amino]-3-methylbuttersäure;
6-Benzyloxycarbonylamino-2-(R)-[4-(5-chlorphenyl)piperazino-1-sulfonyl]amino]-hexansäure;
2-(R)-[4-(4-Fluorphenyl)-1,2,3,6-tetrahydropyridin-1-sulfonyl]amino]-3-methylbuttersäure;
N-Hydroxy-2-(R)-[4-(4-fluorphenyl)-1,2,3,6-tetrahydropyridin-1-sulfonyl]-amino]-3-methylbutyramid; 30
N-Hydroxy-2-(R)-[4-(4-fluorphenyl)-1,2,3,6-tetrahydropyridin-1-sulfonyl]-amino]-3,3-dimethylbutyramid;
1-[4-(4-Fluor-3-methylphenyl)-1,2,3,6-tetrahydropyridin-1-sulfonyl]piperidin-2-(R)-carbonsäure;
1-[4-(3-Chlor-4-fluorphenyl)-1,2,3,6-tetrahydropyridin-1-sulfonyl]piperidin-2-(R)-carbonsäure;
1-[4-(4-Fluorphenyl)-1,2,3,6-tetrahydropyridin-1-sulfonyl]-4-(N,N-dimethylaminocarbonyl)piperazin-2-(R)-carbonsäure; 35
1-[4-(4-Chlorphenyl)-1,2,3,6-tetrahydropyridin-1-sulfonyl]-4-(N,N-dimethylaminosulfonyl)piperazin-2-(R)-carbonsäure;
N-Hydroxy-1-[1,2,3,4-tetrahydro-beta-carboline-2-sulfonyl]piperidin-2-(R)-carboxamid;
N-Hydroxy-4-(N,N-dimethylaminocarbonyl)-1-[7-fluor-1,2,3,4-tetrahydro-beta-carboline-2-sulfonyl]piperazin-2-(R)-carboxamid; 40
N-Hydroxy-4-aminocarbonyl-1-[4-(4-chlorbenzoyl)piperidin-1-sulfonyl]-piperazin-2-(R)-carboxamid;
N-Hydroxy-1-[4-(5-fluorindol-3-yl)piperidin-1-sulfonyl]-4-formylpiperazin-2-(R)-carboxamid;
N-Hydroxy-4-acetyl-1-[4-(5-fluorindol-3-yl)piperidin-1-sulfonyl]piperazin-2-(R)-carboxamid;
N-Hydroxy-4-(N,N-dimethylaminocarbonyl)-1-[4-(5-fluorindol-3-yl)piperidin-1-sulfonyl]piperazin-2-(R)-carboxamid;
N-Hydroxy-4-tert.-butylaminocarbonyl-1-[4-(5-fluorindol-3-yl)piperidin-1-sulfonyl]piperazin-2-(R)-carboxamid; 45
N-Hydroxy-1-[4-(4-fluor-3-methylphenyl)-1,2,3,6-tetrahydropyridin-1-sulfonyl]piperidin-2-(R)-carboxamid;
N-Hydroxy-1-[4-(4-chlorphenyl)-1,2,3,6-tetrahydropyridin-1-sulfonyl]-4-(N,N-dimethylaminocarbonyl)piperazin-2-(R)-carboxamid;
N-Hydroxy-N-methyl-4-(N,N-dimethylaminocarbonyl)-1-[4-(4-fluorphenyl)-1,2,3,6-tetrahydropyridin-1-sulfonyl]piperazin-2-(R)-carboxamid; 50
N-Hydroxy-1-[4-(5-cyanoindol-3-yl)piperidin-1-sulfonyl]-4-(2,2,2-trifluorethyl)piperazin-2-(R)-carboxamid.
Andere bevorzugte Verbindungen sind:
N-Hydroxy-1-[4-(4-fluorphenyl)-1,2,3,6-tetrahydropyridin-1-sulfonyl]-4-(morpholin-4-ylcarbonyl)piperazin-2-(R)-carboxamid;
N-Hydroxy-1-[4-(4-fluorphenyl)-1,2,3,6-tetrahydropyridin-1-sulfonyl]-4-(tert.-butoxycarbonyl)piperazin-2-(R)-carboxamid; 55
N-Hydroxy-2-(R)-[4-(4-fluorphenyl)-1,2,3,6-tetrahydropyridin-1-sulfonyl]amino]-2-cyclohexylacetamid;
N-Hydroxy-2-(R)-[(pyridin-3-ylmethyl)-4-(4-fluorphenyl)-1,2,3,6-tetrahydropyridin-1-sulfonyl]amino]-2-(4-fluorphenyl)acetamid;
N-Hydroxy-2-(R)-[4-(4-fluorphenyl)-1,2,3,6-tetrahydropyridin-1-sulfonyl]-amino]-3-(S)-hydroxybutyramid; 60
N-Hydroxy-1-[4-(4-fluorphenyl)-1,2,3,6-tetrahydropyridin-1-sulfonyl]-4-(S)-hydroxypiperidin-2-(R)-carboxamid;
N-Hydroxy-2-(R)-[4-(4-fluorphenyl)-1,2,3,6-tetrahydropyridin-1-sulfonyl]-amino]-2-(4-hydroxyphenyl)acetamid;
N-Hydroxy-2-(R)-[4-(4-fluorphenyl)piperidin-1-sulfonyl]amino]-2-(4-hydroxyphenyl)acetamid;
N-Hydroxy-2-(R)-[4-(4-fluorphenyl)-1,2,3,6-tetrahydropyridin-1-sulfonyl]amino]-4-methylvaleramid;
N-Hydroxy-2-(R)-[4-(4-fluorphenyl)-1,2,3,6-tetrahydropyridin-1-sulfonyl]amino]-3-phenylpropionamid; 65
N-Hydroxy-2-(R)-[4-(4-fluorphenyl)-1,2,3,6-tetrahydropyridin-1-sulfonyl]amino]-3-(4-hydroxyphenyl)propionamid;
N-Hydroxy-2-(R)-[4-(4-fluorphenyl)-1,2,3,6-tetrahydropyridin-1-sulfonyl]amino]-3-(S)-methylvaleramid;
N-Hydroxy-1-[4-(4-fluorphenyl)-1,2,3,6-tetrahydropyridin-1-sulfonyl]-4-(N-methylaminocarbonyl)piperazin-2-(R)-

carboxamid;

N-Hydroxy-2-(R)-{[4-(4-fluorphenyl)-1,2,3,6-tetrahydropyridin-1-sulfonyl]amino} valeramid;

N-Hydroxy-2-(R)-{[4-(4-fluorphenyl)-1,2,3,6-tetrahydropyridin-1-sulfonyl] amino}-4-pentenamid;

N-Hydroxy-2-(R)-{[4-(4-fluorphenyl)-1,2,3,6-tetrahydropyridin-1-sulfonyl]amino}-3-(thien-2-yl)propionamid;

5 N-Hydroxy-2-(R)-{[4-(4-fluorphenyl)-1,2,3,6-tetrahydropyridin-1-sulfonyl]amino}-4-methylthiobutyramid;

N-Hydroxy-2-(R)-{[4-(4-fluorphenyl)-1,2,3,6-tetrahydropyridin-1-sulfonyl]amino}-3-tert.-butoxypropionamid;

N-Hydroxy-2-(R)-{[4-(4-fluorphenyl)-1,2,3,6-tetrahydropyridin-1-sulfonyl]amino}-3-benzyloxypropionamid;

N-Hydroxy-1-[6-fluor-1,2,3,4-tetrahydro-beta-carbolin-2-sulfonyl]piperidin-2-(R)-carbonsäure;

N-Hydroxy-2-(R)-{[1,2,3,4-tetrahydro-beta-carbolin-2-sulfonyl]amino}propionsäure;

10 N-Hydroxy-2-(R)-{(pyridin-2-ylmethyl)-[1,2,3,4-tetrahydro-beta-carbolin-2-sulfonyl]amino}propionsäure;

N-Hydroxy-2-(R)-{[4-(4-fluorphenyl)-1,2,3,6-tetrahydropyridin-1-sulfonyl]amino}-4-methylvaleriansäure;

N-Hydroxy-2-(R)-{[4-(4-fluorphenyl)-1,2,3,6-tetrahydropyridin-1-sulfonyl]amino}-3-(R)-methylvaleramid.

Repräsentative Verbindungen der vorliegenden Erfindung sehen folgendermaßen aus

15

I. Verbindungen der Formel (I), in denen R^2 = Wasserstoffatom, R^{10} = $-NR^{11}OR^{12}$, wobei R^{11} and R^{12} Wasserstoffatome sind, und andere Reste wie nachstehend definiert sind, sind:

20

25

30

35

40

45

50

55

60

65

Vbg. #	Ste- reo- chem.	R ¹	R ³	-NR ²⁰ R ²¹ = He- terocycloamino- rest	F. °C	Mass.- spek.
1	2(R)	2-Propyl	Benzyl	Piperidino	80,6-85,7	370 M+H
2		H	Benzyl	Morpholino		329 M+
3		H	Benzyl	4-Methoxypiperi- dino		357 M+
4		H	Benzyl	4-(4-Chlorphenyl)- piperazino	75,6-76,9	439 M+H
5		H	Benzyl	4-Chlorpiperidino		362 M+H
6		H	Benzyl	4-Phenoxypiperi- dino		420 M+H
7		H	Pyridin-3- ylmethyl	4-(4-Chlorphenyl)- piperazino, TFA- Salz	159,2- 159,5	440 M+H
8		H	H	4-(4-Chlorphenyl)- piperazino	151,3- 152,1	348 M+
9		H	Benzyl	4-(4-Trifluorme- thylphenyl)pipe- razino	49,7-51,4	472 M+
10		H	Benzyl	4-Phenylpiperazino, TFA-Salz	45,1-72,9	405 M+H
11		H	Benzyl	4-(4-Methoxyphe- nyl)piperazino, TFA-Salz	46,4-67,5	435 M+H
12		H	Benzyl	4-(4-Fluorphenyl)- piperazino, TFA- Salz	126,7- 127,3	422 M+
13		H	Benzyl	4-(Pyridin-4-yl)-pi- perazino	87,5- 122,5	405 M+

14	2(R)	Methyl	Benzyl	4-(4-Chlorphenyl)- piperazino	76,7-79,8	453 M+H
15		H	Methyl	4-(4-Chlorphenyl)- piperazino, TFA- Salz	141,2- 143,2	363 M+H
16		H	2-Methoxy- ethyl	4-(4-Chlorphenyl)- piperazino, TFA- Salz	54,1-57,7	406 M+
17		H	Benzyl	4-(4-Methyl- phenyl)piperazino, TFA-Salz	130,2- 131,1	419 M+H
18		H	Benzyl	4-Cyclopentyl- piperazino, TFA- Salz	156,2- 156,8	397 M+H
19		H	Benzyl	4-(4-Chlorpheno- xy)piperidino	39-47,7	454 M+H
20	2(R)	Methyl	H	4-(4-Chlorphenyl)- piperazino	143	362 M+
21	2(R)	Methyl	H	4-(4-Chlorphenyl)- piperazino, TFA- Salz	99-101	363 M+H
22	2(S)	Methyl	H	4-(4-Chlorphenyl)- piperazino		363,1 M+H
23	2(RS)	Methyl	H	4-(4-Chlorphenyl)- piperazino	75 Braus.	363,2 M+H
24		H	Pyridin-3- ylmethyl	4-Phenoxypiperi- dino, TFA-Salz	127,5- 128,9	421 M+H
25		H	H	4-(4-Fluorphenyl)- piperazino, TFA- Salz	51-54	333 M+H
26		H	H	4-Phenylpiperazino, TFA-Salz	123,1- 126,1	315 M+H
27		H	H	4-(4-Methoxyphe- nyl)piperazino, TFA-Salz	119,4- 120,9	343 M- H

28		H	H	4-(4-Methylphenyl)-piperazino, TFA-Salz	62-76	329 M+H
29		H	H	4-(4-Trifluormethylphenyl)- piperazino	144-145	383 M+H
30		H	H	4-Phenoxypiperidino	110-114	330 M+H
31		H	H	4-(4-Ethoxyphenyl)piperazino, TFA-Salz	56-61,5	359 M+H
32		H	H	4-(2-Chlorphenyl)- piperazino	165- 165,5	347 M-H
33		H	H	4-(3-Chlorphenyl)- piperazino	138,1- 138,6	348 M+
34		H	H	4-(4-Nitrophenyl)- piperazino		358 M-H
35		H	H	4-(4-Benzylloxyphenyl)piperazino	162 Baus.	419 M-H
36		H	H	4-(4-Phenoxyphenyl)piperazino	131 Baus.	407 M+H
37		H	H	4-(4-Cyanophenyl)- piperazino	155- 155,5	340 M+H
38		H	H	4-(4-Biphenyl)- piperazino		391,2 M+H
39		H	H	4-(3-Methoxyphenyl)piperazino	134,1- 134,9	345 M+H
40		H	H	4-(3-Trifluormethylphenyl)piperazino	110,9 Baus.	382 M+
41	2(RS)	Ethyl	H	4-(4-Chlorphenyl)- piperazino		376 M+
42		H	H	4-(Pyridin-2-yl)- piperazino	75,1 Baus.	316 M+H
43		H	H	4-[4-(1,1,2,2-Tetrafluorethoxyphenyl)-piperazino	115- 117,1	429 M-H

44	2(RS)	<i>n</i> -Butyl	H	4-(4-Chlorphenyl)- piperazino	156- 156,4	404 M+
45		H	H	4-(3-Phenoxyph- enyl)piperazino	126,5 Braus.	405 M-H
46		H	H	4-(3-Benzyloxy- phenyl)piperazino	129-130	421 M+H
47		H	H	4-(Pyrimidin-2-yl)- piperazino	144-145	316 M+
48	2(R)	Methyl	H	4-(5-Chlorpyridin- 2-yl)piperazino	102 Braus.	363 M+
49	2(R)	Methyl	H	4-Phenoxyperi- dino	55-62	344,1 M+H
50	2(R)	2-Propyl	H	4-(5-Chlorpyridin- 2-yl)piperazino	146,7- 147	392,1 M+H
51	2(R)	2-Propyl	H	4-(4-Chlorphenyl)- piperazino	154,1- 154,8	391,1 M+H
52	2(R)	<i>tert</i> -Butyl	H	4-(4-Chlorphenyl)- piperazino	185-186	405,1 M+H
53		H	H	4-(Pyridin-3-yl)- piperazino	179,3- 179,6	316 M+H
54		H	H	4-(5-Trifluorme- thylpyridin-2-yl)- piperazino	145,2- 145,5	384 M+H
55	2(R)	Methyl	H	4-(4-Benzyloxy)- piperidino	68-71	358,1 M+H
56	2(R)	Methyl	H	4-(3-Phenylpropyl- oxy)piperidino	89-93,5	386,1 M+H
57	2(R)	Methyl	H	4-(4-Chlorpheno- xy)piperidino	93-94	378,1 M+H
58	2(R)	Methyl	H	4-(5-Trifluorme- thylpyridin-2-yl)- piperazino	121,3- 121,7	398 M+H
59	2(R)	2-Propyl	H	4-(4-Chlorphe- noxy)piperidino	139,2- 139,6	406,1 M+H
60	2(R)	2-Propyl	H	4-(5-Trifluorme- thylpyridin-2-yl)- piperazino	158,3- 158,8	426,1 M+H

61	2(R)	<i>tert</i> -Butyl	H	4-(5-Chlorpyridin-2-yl)piperazino	218,4-218,6	405 M+H
62	2(R)	(1-Methyl-1-methylthio)ethyl	H	4-(4-Chlorphenyl)-piperazino	158,5-159,6	
63		H	3-Phenyl-propyl	4-(Pyridin-2-yl)-piperazino	58-59,5	434,1 M+H
64		H	3-Phenyl-propyl	4-(Pyridin-3-yl)-piperazino	64-65	434,1 M+H
65	2(R)	Methyl	H	4-(Benzylamino-carbonyl)piperidino	85,9-87,9	385,1 M+H
66	2(R)	Methyl	H	4-[(4-Chlorbenzyl-aminocarbonyl)-methyl]-piperidino	86,6-88,3	433,2 M+H
67	2(R)	Methyl	H	4-(4-Chlorbenzoyl)-piperidino	77,4-79,7	390 M+H
68	2(R)	Methyl	H	4-(4-Chlorbenzyl-carbonyl)piperazino	81,5-82,4	405,1 M+H
69	2(R)	Methyl	H	4-(4-Chlorbenzoyl)-piperazino	107,9 Zers.	391,1 M+H
70		H	H	4-(Phenylamino)-piperidino ,TFA-Salz	55,8-57,2	329 M+H
71	2(R)	Methyl	H	4-(Benzyl)piperidino	73 Braus.	342,2 M+H
73	2(R)	Methyl	H	4-(3-Chlorphenoxy)-piperidino	90 Braus.	378,1 M+H
74	2(R)	2-Propyl	H	4-(4-Benzyloxy-phenyl)piperazino	149-156	463 M+H
75	2(R)	2-Propyl	H	4-(4-Biphenyl)-piperazino	150,5 Braus.	433,2 M+H
76	2(R)	(1-Methyl-1-methylthio)ethyl	H	4-(4-Chlorphenoxy)piperidino	116,5-117,2	
77	2(R)	Methyl	H	4-(4-Chlorphenylthio)piperidino	114 Braus.	392 M-H

78	2(R)	2-Propyl	Pyridin-3-ylmethyl	4-(Phenoxy)piperidino	128,9 Braus.	463,1 M+H
79	2(R)	2-Propyl	H	4-(Phenoxy)piperidino	65,8 Braus.	372,2 M+H
80	2(R)	H	2-Phenoxyethyl	4-(Pyridin-4-yl)-piperazino		436,1 M+H
81	2(RS)	Benzyl-oxymethyl	H	4-(5-Chlorpyridin-2-yl)piperazino	82-89,7	470,1 M+H
82	2(RS)	Phenylethyl	Methyl	4-(5-Chlorpyridin-2-yl)piperazino	145,9- 146,8	468,1 M+H
83	2(R)	2-Propyl	Pyridin-3-ylmethyl	4-(5-Brompyridin-2-yl)piperazino		527,1 M+H
84	2(R)	2-Propyl	H	(4-Benzyl-4-hydroxy)piperidino	136,1- 139	386 M+H
85	2(R)	Benzyl	H	4-(4-Chlorphenyl)-piperazino	167-168	439 M+H
86	2(R)	2-Propyl	H	4-[4-(Pyridin-3-ylmethoxy)phenyl]-piperazino	177,5- 177,8	464,1 M+H
87	2(R)	Methyl	H	4-[1-(Phenyl)hydroxymethyl]piperidino	91,9-94,4	358 M+H
88		H	H	4-(4-Nitrophenylamino)piperidino		374 M+H
89		H	2-Phenoxyethyl	4-(Pyridin-2-yl)-piperazino	134- 134,6	436,1 M+H
90	2(RS)	Benzyl-oxymethyl	Methyl	4-(5-Chlorpyridin-2-yl)piperazino		484,1 M+H
91	2(RS)	2-Phenylethyl	H	4-(5-Chlorpyridin-2-yl)piperazino	125,5- 128,1	454 M+H
92	2(R)	2-Propyl	H	4-(2-Methylpyridin-5-yloxy)piperidino	95 Braus.	386 M+
93	2(R)	Phenylthiomethyl	H	4-(4-Chlorbenzoyl)-piperidino		498 M+H
94	2(R)	Methyl	ethyl	4-(4-Chlorbenzoyl)-piperidino		418 M+H

95		H	H	4-Phenylpiperidino	147,3- 147,6	314 M+H
96	2(R)	2-Propyl	H	4-{4-[(Pyridin-4-ylmethyloxy)phenyl]}-piperazino	171,8- 172,1	464,1 M+H
97	2(R)	Methyl	H	4-Benzoylpiperidino	94,2- 102,9	356 M+H
98	2(R)	2-Propyl	H	4-Benzoylpiperidino	187,2- 187,6	383 M+
99	2(R)	Methyl	Pyridin-3-ylmethyl	4-(4-Chlorbenzoyl)-piperidino		481 M+H
100	2(R)	2-Propyl	H	4-(5-Chlorpyridin-2-yloxy)piperidino	97-98,4	407 M+H
101	2(R)	Phenyl-thiomethyl	H	4-(4-Bromphenoxy)piperidino		530 M+H
102	2(R)	Benzyl-thiomethyl	H	4-(5-Chlorpyridin-2-yl)piperazino	86-86,7	486,1 M+H
103	2(R)	4-Hydroxybenzyl	H	4-(5-Chlorpyridin-2-yl)piperazino	142	456,1 M+H
104	2(R)	2-Propyl	Pyridin-3-ylmethyl	4-(4-Bromphenoxy)piperidino	143-146	541 M+H
105	2(R)	2-Propyl	3-(Pyridin-3-yl)propyl	4-(4-Bromphenoxy)piperidino		569 M+H
106	2(R)	Phenyl-thiomethyl	H	4-(5-Chlorpyridin-2-yl)piperazino		472 M+H
107	2(R)	Methyl	H	4-(4-Fluorbenzoyl)-piperidino	148,1- 148,4	374 M+H
108	2(RS)	2-Propenyl	H	4-(5-Chlorpyridin-2-yl)piperazino	59,8	390,1 M+H
109	2(R)	2-Propyl	H	4-(4-Bromphenoxy)piperidino		450,06 M+H
110	2(R)	Phenyl-thiomethyl	Methyl	4-(4-Chlorbenzoyl)-piperidino		512,1 M+H
111	2(R)	2-Propyl	H	4-{4-[(Pyridin-2-yl)methyloxy]phenyl}-piperazino	124,2- 128,5	464 M+

112	2(R)	Methyl	H	4-(4-Methylbenzo- yl)piperidino	172,4 Braus.	370 M+H
113	2(R)	2-Propyl	H	4-[4-(Pyridin-3-yl)- phenoxy]piperidino	108,1- 131	449 M+H
114	2(R)	Pyridin-2- ylthio- methyl	H	4-(5-Chlorpyridin- 2-yl)piperazino	97,8 Braus.	473,08 M+H
115	2(R)	Methyl	3-Phenyl- propyl	4-(4-Chlorbenzoyl)- piperidino		508 M+H
116	2(R)	Methyl	H	4-(4-Methoxyben- zoyl)piperidino	184,5	386 M+H
117	2(R)	Thio- phen-2- ylthio- methyl	H	4-(5-Chlorpyridin- 2-yl)piperazino	92,5-94,5	478 M+H
118	2(R)	Methyl	2-N,N- Dimethyl- aminoethyl	4-(4-Chlorbenzo- yl)piperidino		461 M+H
119	2(R)	Methyl	H	4-(4-Chlorphenyl- sulfonyl)piperazino	180,5- 180,9	427 M+H
120	2(R)	2-Propyl	H	4-(Benzthiazol-2- yl)piperazino	146-148	414,1 M+H
121	2(R)	Benzyl- thiome- thyl	Methyl	4-(4-Chlorbenzoyl)- piperidino		526 M+H
122	2(R)	2-Propyl	Methyl	4-(4-Chlorbenzoyl)- piperidino	68,9 Zers.	
123	2(R)	2-Propyl	Methyl	4-(Benzoxazol-2- yl)piperidino	78,5-80	411 M+H
124	2(R)	2-Propyl	H	4-(Benzoxazol-2- yl)piperazino	175,2- 176,3	398 M+H
125	2(S)	Methyl	H	4-(4-Chlorbenzoyl)- piperidino	201,2- 201,8	
126	2(R)	2-Propyl	H	4-[4-(Imidazol-1- yl)phenoxy]piperi- dino	89,2 Braus.	438,1 M+H

127	2(R)	Methyl	H	4-(4-Chlorphenyl)- 4-hydroxy- piperi- dino	75-77,5	378 M+H
128	2(R)	2-Propyl	H	4-(Chinolin-6-yl- oxy)piperidino	112-142	423,1 M+H
129	2(R)	2-Propyl	H	4-Phenylpiperidino	154,9- 155,1	356,1 M+H
130	2(R)	Methyl	H	4-(Benzoxazol-2- yl)piperidino	136 Braus.	369,1 M+H
131	2(R)	2-Propyl	H	4-(Benzimidazol-2- yl)piperidino	143,7 Braus.	396,1 M+H
132	2(R)	Methyl	H	4-(4-Fluorphenyl- aminocarbonyl)- piperidino	104,4- 110,4	389,1 M+H
133	2(R)	2-Propyl	H	4-[4-Phenylimida- zol-2-yl]piperidino	141- 142,3	422 M+H
134	2(R)	2-Propyl	H	4-(4-Chlor- benzoyl)piperidino	181- 182,5	418 M+H
135	2(R)	Methyl	H	4-Phenylpiperidino	147,9- 148,3	328 M+H
136	2(R)	2-Propyl	H	4-[5-Phenylthiazol- 2-yl]piperidino	120- 122,1	439 M+H
137	2(R)	<i>tert</i> -Butyl	H	4-(5-Chlorpyridin- 2-yloxy)piperidino	235- 235,2	405 M+H
138	2(R)	2-Propyl	H	4-(Benzoxazol-2- yl)piperidino	107- 109,5	397,2 M+H
139	2(R)	Methyl	H	4-(2,3,4,5,6-Penta- methylbenzoyl)- piperidino	128-132	426,2 M+H
140	2(R)	Benzyl- thiome- thyl	H	4-(4-Chlorbenzoyl)- piperidino		512 M+H
141	2(R)	Methyl	H	4-(5-Fluorindol-3- yl)piperidino		384 M+H
142	2(R)	Methyl	H	4-(6-Fluorbenz- isoxazol-3-yl)- piperidino		387 M+H

143	2(R)	Methyl	H	4-(4-Chlorbenzoyl-oxim)piperidino	109,3-131,3	405 M+H
144	2(R)	Methyl	H	4-(1-Benzimidazol-2-on)piperidino		384 M+H
145	2(R)	Methyl	H	4-(2,4-Difluorbenzoyl)piperidino		392,1 M+H
146	2(R)	Methyl	H	4-(4-Chlorphenylsulfonyl)piperidino	158-158,3	
147	2(R)	Methyl	H	4-{[2-(4-Chlorphenyl)-1,3-dioxolan-2-yl]}piperidino	154,9-155,4	434 M+H
148	2(R)	Methyl	H	4-[4-(Phenoxy)benzoyl]piperidino	202-205	448 M+H
149	2(R)	Methyl	H	4-(3-Chlorbenzoyl)piperidino		390,4 M+H
150	2(R)	Methyl	H	4-(4-Fluor-3-methylbenzoyl)piperidino		388,2 M+H
151	2(R)	Methyl	H	4-(4-Trifluormethylbenzoyl)piperidino		424,2 M+H
152	2(R)	Methyl	H	4-(3-Methylbenzoyl)piperidino	115-116	370 M+H
153	2(RS)	3-Phenylpropyl	H	4-(5-Chlorpyridin-2-yl)piperazino	123,3-124	468 M+H
154	2(R)	Methyl	H	4-(Benzimidazol-2-yl)piperazino	108	369 M+H
155	2(R)	Methyl	H	4-[1-(4-Chlorphenyl)hydroxymethyl]piperidino	101,3-103,6	392 M+H
156	2(R)	Methyl	H	4-(Thiophen-2-ylcarbonyl)piperidino	107,1-107,9	362 M+H
157	2(R)	Methyl	H	4-(Benzothiophen-2-ylcarbonyl)piperidino	100,1-111,1	412 M+H

158	2(R)	Methyl	H	4-[(4-Chlor-3-tri-fluormethylbenzo-yl)piperidino	95,5-98	458,1 M+H
159	2(R)	Methyl	H	4-{[Methyl-(4-chlorophenyl)]-amino-carbonyl}-piperazino	79,1-90,2	420,2 M+H
160	2(R)	Methyl	H	4-(4- <i>tert</i> -Butyl-benzoyl)piperidino	79-84	412 M+H
161	2(R)	Methyl	H	4-(2-Methylbenzo-yl)piperidino	75-79	370 M+H
162	2(R)	Methyl	H	4-(4-Phenylbenzo-yl)piperidino	100 Braus.	432 M+H
163	2(R)	Methyl	H	4-(Benzothiophen-3-yl)piperidino		384 M+H
164	2(R)	Methyl	H	4-(Morpholin-4-yl-carbonyl)piperidino	88,5-93,5	365 M+H
165	2(R)	Methyl	H	4-(6-Chlorindol-3-yl)piperidino	95 Braus. 115 Flüss.	401 M+H
166	2(R)	Methyl	H	4-(5-Methylindol-3-yl)piperidino	105 Braus. 150 Flüss.	381 M+H
167	2(R)	Methyl	H	4-(6-Methylindol-3-yl)piperidino	115-124	381,1 M+H
168	2(R)	Methyl	H	4-(5-Fluor-1-methylindol-3-yl)-piperidino		399 M+H
169	2(R)	Methyl	H	4-(4-Methylsul-fonylbenzoyl)-piperidino	88 Braus.	434 M+H
170	2(R)	2-Propyl	H	4-(2-Phenyl-benzoxazol-5-yl)-piperazino	165,7- 166	474 M+H
171	2(R)	Methyl	H	4-(4-Chlormethyl-thiobenzoyl)-pipe-ridino	95 Braus.	436 M+H

5	172	2(R)	Methyl	H	4-(4-Methylthio-benzoyl)piperidino		402 M+H
	173	2(R)	Methyl	H	4-(Benzylcarbonyl)-piperidino	61-65	370,1 M+H
10	174	2(R)	Methyl	H	4-(Pyridin-2-yl-carbonyl)piperidino, HCl-Salz	155 Braus.	357 M+H
15	175	2(R)	Methyl	H	4-(Pyridin-3-yl-carbonyl)piperidino, HCl-Salz	137-147	357,12 M+H
20	176	2(R)	Methyl	H	4-(Indol-3-yl)pipe-ridino	163,3- 164,1	367,2 M+H
25	177	2(R)	Methyl	H	4-(4-Chlorphenyl-aminocarbonyl)-piperazino		406,09 M+H
30	178	2(R)	<i>tert</i> -Butyl	H	4-(5-Brompyridin-2-yl)piperazino	144- 146,5	452 M+H
	179	2(R)	2-Propyl	H	4-(4-Fluorpheno-xy)piperidino	74,3-75,3	390 M+H
35	180	2(R)	Methyl	H	3-(4-Chlorbenzoyl)-piperidino	89-93,5	390 M+H
40	181	2(R)	Methyl	H	4-(Pyridin-4-yl-carbonyl)piperidino, HCl-Salz	153 Braus.	357,12 M+H
45	182		H	H	4-Phenylpiperidino	160-162	378,1 M+H
	183	2(R)	2-Propyl	H	4-(6-Chlorpyridin-2-yloxy)piperidino	81-96	407,1 M+H
50	184	2(R)	Methyl	H	4-(Naphth-2-yl)pi-peridino	160-162	378,1 M+H
55	185	2(R)	2-Propyl	H	4-(4-Chlorphenyl)-piperidino	154,3- 154,8	389 M+
60	186	2(R)	<i>tert</i> -Butyl	H	4-[5-(Thiophen-2-yl)pyridin-2-yl]-piperazino	151,5- 152,5	454 M+H
65	187	2(R)	2-Propyl	H	4-(6-Methylpyridin-2-yloxy)piperidino	147,4- 148,9	387 M+H

188		H	H	4-(4-Chlorbenzoyl)-piperidino		376 M+H
189	2(R)	<i>tert</i> -Butyl	H	4-(4-Chlorbenzoyl)-piperidino	171,6- 172,1	432 M+H
190	2(R)	2-Propyl	H	4-(4-Chlorphenyl-thio)piperidino	117,9- 119,8	421 M+
191	2(R)	2-Propyl	H	4-(6-Chlorindol-3-yl)piperidino	112,1- 115,4	429 M+H
192		H	3-Methyl-butyl	4-Phenylpiperidino		383 M+H
193	2(RS)	H	2-Phenoxy-ethyl	4-Phenylpiperidino		433 M+H
194	2(RS)	H	Methyl	4-Phenylpiperidino		327 M+H
195	2(RS)	H	2-Methoxy-ethyl	4-Phenylpiperidino		371 M+H
196	2(RS)	H	2-N,N-Dimethyl-aminoethyl	4-Phenylpiperidino		
197	2(R)	1-(R)-Methyl-propyl	H	4-(5-Chlorpyridin-2-yloxy)piperidino	132,3- 133,1	421 M+H
198	2(R)	1-(S)-(tert-Butoxy)-ethyl	H	4-(5-Chlorpyridin-2-yloxy)piperidino	149,6- 153,3	465,2 M+H
199	2(R)	2-Methyl-propyl	H	4-(5-Chlorpyridin-2-yloxy)piperidino	198,2- 200	405,1 M+H
200	2(R)	1-(S)-Hydroxy-ethyl	H	4-(5-Chlorpyridin-2-yloxy)piperidino	86,5-89	409 M+H
201	2(R)	1-(S)-Methyl-propyl	H	4-(5-Chlorpyridin-2-yloxy)piperidino	66,2-73,2	421,1 M+H
202	2(R)	2,2-Dimethyl-propyl	H	4-(5-Chlorpyridin-2-yloxy)piperidino	117,2- 117,7	435,1 M+H

203	2(R)	Methyl	H	4-(Benzothiophen-2-yl)piperidino		384 M+H
204	2(S)	Methyl	H	4-(4-Chlorbenzoyl)-piperidino	201,2- 201,8	
205	2(R)	Methyl	H	4-(Chinolin-3-yl-N-oxide)piperidino		395 M+H
206	2(R)	Methyl	H	4-(4-Chlorbenzoyl)-4-hydroxypiperidino		406 M+H
207	2(R)	Cyclohexyl	H	4-(5-Chlorpyridin-2-yloxy)piperidino	171,1- 171,4	447 M+H
208	2(R)	2-Propyl	H	4-(5-Nitropyridin-2-yl)piperazino	92,8 Braus.	403 M+H
209	2(R)	tert-Butoxymethyl	H	4-(5-Chlorpyridin-2-yloxy)piperidino	162,5- 163	451 M+H
210	2(R)	Methyl	H	4-(4-Fluorbenzylaminocarbonyl)-piperazino	110-123	404 M+H
211	2(R)	2-Propyl	Pyridin-3-ylmethyl	4-(5-Chlorpyridin-2-yloxy)piperidino	152,2- 152,7	498 M+H
212	2(R)	2-Propyl	Pyridin-3-ylmethyl	4-(4-Chlorphenoxy)piperidino	140,9- 142,1	497 M+H
213	2(R)	Methyl	H	4-[4-(Phenoxy)-phenylaminocarbonyl]-piperazino	119-122	464 M+H
214	2(R)	Methyl	H	4-(4-Biphenylaminocarbonyl)-piperazino	110-135	448 M+H
215	2(R)	Methyl	H	4-[4-(Benzyloxy)-phenylaminocarbonyl]-piperazino	478,1 M+H	
216	2(R)	Methyl	H	4-(Naphth-1-yl)-piperidino	164,2- 165	378 M+H
217	2(R)	2-Methylpropyl	H	4-(5-Chlorpyridin-2-yl)piperazino	83-88	406,2 M+H
218	2(R)	tert-Butoxymethyl	H	4-(5-Chlorpyridin-2-yl)piperazino	74-77,5	436,2 M+H

219	2(R)	Propyl	H	4-(4-Chlorphenyl)- piperazino	142,4- 142,9	391,2 M+H
220	2(R)	benzyl	H	4-(5-Chlorpyridin- 2-yloxy)piperidino	76,2-79,5	455,1 M+H
221	2(R)	2-Propyl	H	4-(4-Chlorphenyl- aminocarbonyl)- piperazino	115-128	434,1 M+H
222	2(R)	2-Propyl	Pyridin-3- ylmethyl	4-(4-Chlorbenzoyl)- piperidino	151,6- 152,6	509,1 M+H
223	2(R)	2-Propyl	H	4-(4-Cyanophenyl)- piperazino	76,5-80 Braus.	382 M+H
224	2(R)	n-Propyl	H	4-(5-Chlorpyridin- 2-yl)piperazino		392,2 M+H
225	2(RS)	Phenyl	H	4-(5-Chlorpyridin- 2-yloxy)piperidino	85,1-89,4	441,2 M+H
226	2(R)	2-Propyl	H	4-(4-Fluorbenzoyl)- piperidino	171,5- 172,4	402 M+H
227	2(R)	Methyl	H	8-Chlor-1,2,3,4- tetrahydro-γ- carbolino	97,4-108	373 M+H
228	2(R)	Methyl	(Diphenyl- methyl)ethyl	4-(Chlorbenzoyl)- piperidino		584,1 M+H
229	2(RS)	H	Phenyl	4-(5-Chlorpyridin- 2-yloxy)piperidino	61-64	441 M+H
230	(R)	4-Fluor- phenyl	H	4-(4-Fluorphenyl)- piperidino	90-92	426 M+H
231	(R)	4-(Ben- zyloxy-car- bonylami- no)butyl	H	4-(4-Chlorphenyl)- piperazino	65-69	554,2 M+H

und werden bezeichnet als:

1. N-Hydroxy-2-(R)-[benzyl-(piperidin-1-sulfonyl)amino]-3-methylbutyramid;
5. N-Hydroxy-2-[benzyl-(4-chlorpiperidin-1-sulfonyl)amino]acetamid;
15. N-Hydroxy-2-{methyl-[4-(4-chlorphenyl)piperazin-1-sulfonyl]amino}acetamidtrifluoracetat-Salz;
23. N-Hydroxy-2-{[4-(4-methylphenyl)piperazin-1-sulfonyl]amino}acetamid;
33. N-Hydroxy-2-{[4-(3-chlorphenyl)piperazin-1-sulfonyl]amino}acetamid;
41. N-Hydroxy-2-(RS)-{[4-(4-chlorphenyl)piperazin-1-sulfonyl]amino}butyramid;
50. N-Hydroxy-2-(R)-{[4-(5-chlorpyridin-2-yl)piperazin-1-sulfonyl]amino}butyramid;
51. N-Hydroxy-2-(R)-{[4-(4-chlorphenyl)piperazin-1-sulfonyl]amino}butyramid;
54. N-Hydroxy-2-[4-(5-trifluormethylpyridin-2-yl)piperazin-1-sulfonyl]amino}acetamid;
57. N-Hydroxy-2-(R)-{[4-(4-chlorphenoxy)piperidin-1-sulfonyl]amino}propionamid;
59. N-Hydroxy-2-(R)-{[4-(4-chlorphenoxy)piperidin-1-sulfonyl]amino}butyramid;
62. N-Hydroxy-2-(R)-{[4-(4-chlorphenyl)piperazin-1-sulfonyl]amino}-3-methyl-3-methylthiobutyramid;

66. N-Hydroxy-2-(R)-{[4-(4-chlorbenzylcarbamoyl)methyl]piperidin-1-sulfonyl}amino}propionamid;
 74. N-Hydroxy-2-(R)-{[4-(4-benzyloxyphenyl)piperazin-1-sulfonyl]amino}-3-methylbutyramid;
 78. N-Hydroxy-2-(R)-{pyridin-3-ylmethyl-[4-(phenoxy)piperidin-1-sulfonyl]amino}-3-methylbutyramid;
 84. N-Hydroxy-2-(R)-{4-benzyl-[4-hydroxypiperidin-1-sulfonyl]amino}-3-methylbutyramid;
 90. N-Hydroxy-2-(R)-{methyl-[4-(5-chlorpyridin-2-yl)piperazin-1-sulfonyl]amino}-3-benzyloxypropionamid;
 93. N-Hydroxy-2-(R)-{[4-(4-chlorbenzoyl)piperidin-1-sulfonyl]amino}-3-phenylthiopropionamid;
 96. N-Hydroxy-2-(R)-{[4-[4-(pyridin-4-ylmethoxy)phenyl]piperazin-1-sulfonyl]amino}-3-methylbutyramid;
 100. N-Hydroxy-2-(R)-{[4-(5-chlorpyridin-2-yloxy)piperidin-1-sulfonyl]amino}-3-methylbutyramid;
 103. N-Hydroxy-2-(R)-{[4-(5-chlorpyridin-2-yl)piperazin-1-sulfonyl]amino}-3-(4-hydroxyphenyl)propionamid;
 114. N-Hydroxy-2-(R)-{[4-(5-chlorpyridin-2-yl)piperazin-1-sulfonyl]amino}-3-(pyridin-2-ylthio)propionamid;
 125. N-Hydroxy-2-(S)-{[4-(4-chlorbenzoyl)piperidin-1-sulfonyl]amino}-propionamid;
 136. N-Hydroxy-2-(R)-{[4-(5-phenylthiazol-2-yl)piperidin-1-sulfonyl]amino}-3-methylbutyramid;
 148. N-Hydroxy-2-(R)-{[4-(4-phenoxybenzoyl)piperidin-1-sulfonyl]amino}propionamid;
 159. N-Hydroxy-2-(R)-{[4-(methyl-4-chlorbenzoylaminocarbonyl)piperazin-1-sulfonyl]amino}propionamid;
 170. N-Hydroxy-2-(R)-{[4-(2-phenylbenzoxazol-5-yl)piperazin-1-sulfonyl]amino}-3-methylbutyramid;
 183. N-Hydroxy-2-(R)-{[4-(6-chlorpyridin-2-yloxy)piperidin-1-sulfonyl]amino}-3-methylbutyramid;
 196. N-Hydroxy-2-(RS)-{N,N-dimethylaminoethyl-[4-(phenyl)piperidin-1-sulfonyl]amino}-3-methylbutyramid;
 206. N-Hydroxy-2-(R)-{[4-(5-chlorpyridin-2-yloxy)piperidin-1-sulfonyl]amino}-2-cyclohexylacetamid;
 213. N-Hydroxy-2-(R)-{[4-(4-phenoxyphenylaminocarbonyl)piperazin-1-sulfonyl]amino}propionamid;
 224. N-Hydroxy-2-(R)-{[4-(5-chlorpyridin-2-yl)piperazin-1-sulfonyl]amino}valeramid;
 230. N-Hydroxy-2-(R)-{[4-(4-fluorphenyl)piperidin-1-sulfonyl]amino}-2-(4-fluorphenyl)acetamid.

II. Verbindungen der Formel (I), in denen R^2 = Wasserstoffatom, R^{10} = $-NR^{11}OR^{12}$, wobei R^{11} und R^{12} Wasserstoffatome sind, und andere Reste wie nachstehend definiert sind, sind:

Vbg #	Stereo-chem.	$R^1 CNR^3$	$-NR^{20} R^{21}$ = Heterocycloaminorest	F. °C	Mass.-spek.
232	2(R)	Piperidino	Pyrrolidino	142-144	
233	2(RS)	Piperidino	Piperidino	123-125	
234	2(RS)	Piperidino	4-(4-Chlorphenyl)-piperazino		403 M+H
235	2(R)	Piperidino	4-(4-Fluorphenyl)-piperazino	105-107	
236	2(RS)	Piperidino	4-Benzylpiperazino	138-141	
237	2(RS)	Piperidino	4-(Pyridin-2-yl)piperazino		370 M+H
238	2(RS)	Piperidino	4-Phenoxypiperidino	106-108	
239	2(RS)	Piperidino	4-Phenylthiopiperidino		400,13
240	2(RS)	Piperidino	4-(Pyridin-4-ylthio)-piperidino		401,13

241	2(RS)	Piperidino	4-(Pyridin-2-ylthio)-piperidino		
242	2(R)	Piperidino	4-(4-Chlorbenzoyl)-piperidino	84,4-86,4	430 M+H
243	2(R)	Pyrrolidino	4-(4-Chlorbenzoyl)-piperidino		416 M+H
244	2(S)	2,2-Dimethylthio-morpholino	4-(4-Chlorbenzoyl)-piperidino		476,1 M+H
245	2(R)	Piperidino	4-(Pyridin-4-ylthio)-piperidino		401,1 M+
246	2(RS)	Piperidino	4-(Phenylthio)piperidino		400,1 M+
247	2(R)	3-(S)-(Methoxy-carbonyl)piperidino	4-(4-Chlorbenzoyl)-piperidino		488 M+H
248	2(S)	2,2-Dimethylthio-morpholino	4-(5-Chlorpyridin-2-yl)piperazino	126-131	450,1 M+H
249	2(RS)	1,2,3,4-Tetrahydro-isochinolino	4-(4-Chlorphenyl)-piperazino	166,6-167,4	452,1 M+H
250	2(RS)	Piperazino	4-(4-Chlorbenzoyl)-piperidino, TFA-Salz		431 M+H
251	2(RS)	4-(Cyclopropyl-methyl)piperazino	4-(4-Chlorbenzoyl)-piperidino		485 M+H
252	2(R)	3-Azabicyclo[3,1,0]-cyclohexyl	4-(4-Chlorbenzoyl)-piperidino		428 M+H
253	2(RS)	4-(2-N,N-Dimethyl-aminoethyl)-piperazino	4-(4-Chlorbenzoyl)-piperidino		502,2 M+H
254	2(RS)	Piperidino	4-(5-Fluorindol-3-yl)piperidino		425 M+H
255	2(RS)	4-Acetylpiperazino	4-(4-Chlorbenzoyl)-piperidino		473 M+H
256	2(RS)	Piperidino	4-(6-Chlorindol-3-yl)-piperidino	143-151	441 M+H
257	2(R)	Piperidino	4-(4-Brombenzoyl)-piperidino		474 M+H
258	2(RS)	4-(Pyridin-2-yl-carbonyl)-piperazino	4-(4-Chlorbenzoyl)-piperidino		536,2 M+H

259	2(RS)	4-(Thiophen-2-yl-carbonyl)piperazino	4-(4-Chlorbenzoyl)-piperidino		541 M+H
260	2(RS)	4-(Benzylamino-carbonyl)piperazino	4-(4-Chlorbenzoyl)-piperidino		564,2 M+H
261	2(RS)	4-Cyclohexanoyl-piperazino	4-(4-Chlorbenzoyl)-piperidino		541,1 M+H
262	2(RS)	4-Formylpiperazino	4-(4-Chlorbenzoyl)-piperidino		459 M+H
263	2(RS)	4-(Pyrrolidin-2-on-5-carbonyl)-piperazino	4-(4-Chlorbenzoyl)-piperidino		542 M+H
264	2(RS)	4-[2-(S)-Amino-3-methylbutanoyl]-piperazino	4-(4-Chlorbenzoyl)-piperidino, TFA-Salz		530 M+H
265	2(RS)	4-(N-Methylamino-carbonyl)piperazino	4-(4-Chlorbenzoyl)-piperidino		488 M+H
266	2(RS)	4-Propanoyl-piperazino	4-(4-Chlorbenzoyl)-piperidino		487,1 M+H
267	2(R)	Morpholino	4-(4-Chlorbenzoyl)-piperidino	119- 123,9	432,1 M+H
268	2(R)	1,2,3,4-Tetrahydroisochinolino	4-(4-Chlorbenzoyl)-piperidino		478 M+H
269	2(RS)	4-(Phenylamino-carbonyl)piperazino	4-(4-Chlorbenzoyl)-piperidino		550 M+H
270	2(RS)	Piperidino	Isoindolin-2-yl	118- 121	
271	2(R)	Piperidino	8-Fluor-1,2,3,4-tetrahydro- β -carbolino		
272	2(RS)	Piperidino	4-(5-Chlorbenzimidazol-1-yl)piperidino		442 M+H
273	2(RS)	Piperidino	4-(5-Chlorindol-3-yl)-piperidino	117,8- 143,9	441 M+H
274	2(RS)	Piperidino	4-(5-Chlorbenzotriazol-1-yl)piperidino		443 M+H
275	2(RS)	4-(Benzyloxy-carbonyl)piperazino	4-(5-Fluorindol-3-yl)-piperidino	85,7- 89,7	560 M+H

276	2(RS)	4-(Benzyloxy-carbonyl)piperazino	4-(6-Chlorindol-3-yl)-piperidino	98,2-102,2	576 M+H
277	2(RS)	4-Acetylpiperazino	4-(6-Methylindol-3-yl)-piperidino		464 M+H
278	2(RS)	4-(Methoxycarbonyl-methyl)piperazino	4-(4-Chlorbenzoyl)-piperidino		503 M+H
279	2(RS)	Piperidino	4-(5-Fluorindol-3-yl-carbonyl)piperidino		
280	2(RS)	Piperidino	4-(6-Chlorpyridin-2-yl-oxy)piperidino	129,2-129,4	419 M+H
281	2(RS)	Piperidino	4-(5-Chlorpyridin-2-yl-oxy)piperidino	141,1-141,8	419 M+H
282	2(RS)	Piperidino	4-(5-Chlorpyridin-2-yl)piperazino	127,2-131,6	404 M+H
283	2(RS)	4-(Aminomethyl-carbonyl)piperazino	4-(4-Chlorbenzoyl)-piperidino, TFA-Salz		488 M+H
284	2(RS)	4-(Methoxycarbonyl)piperazino	4-(4-Chlorbenzoyl)-piperidino		489 M+H
285	2(RS)	Piperidino	4-(4-Chlorindol-3-yl)-piperidino	143-147	441 M+H
286	2(RS)	Piperidino	4-(6-Fluorbenzisoxazol-3-yl)piperidino	145,8-146,9	427,1 M+H
287	2(R)	Piperidino	4-(6-Fluorindol-3-yl)-piperidino	110-144,2	425 M+H
288	2(RS)	Piperidino	4-(5-Methoxyindol-3-yl)-piperidino		437 M+H
289	2(RS)	Piperidino	4-(4-Chlor-2-methyl)-piperazino	156-158,5	416 M+
290	2(RS)	4-Formylpiperazino	4-(4-Methylbenzoyl)-piperidino		439,2 M+H
291	2(RS)	Piperidino	4-(2,3-Dimethylphenyl)-piperazino	128-129,5	397 M+H
292	2(RS)	Piperidino	4-(5-Hydroxyindol-3-yl)-piperidino		423 M+H
293	2(RS)	Piperidino	4-(4-Chlor-3-trifluormethylphenyl)-piperidino	135,4-136	470 M+H

294	2(R)	Piperidino	4-(5-Cyanoindol-3-yl)-piperidino		432 M+H
295	(RS)	Piperidino	4-[(6-Fluoriso-thiazol-3-yl)piperidino	170,8- 172	443 M+H
296	(RS)	Piperidino	4-(5-Chlorindol-1-yl)-piperidino		441 M+H
297	(RS)	Piperidino	4-(6-Chlorbenz-1,2,3-triazol-1-yl)-piperidino	165- 167	443 M+H
298	(R)	4-(N,N-Dimethyl-aminocarbonyl)-piperazino	4-(4-Chlorbenzoyl)-piperidino		502 M+H
299	(R)	Piperidino	4-(4,5,6,7-Tetrafluorindol-3-yl)piperidino		479,13 M+H
300	(RS)	Piperidino	4-(Diphenylmethyl)-piperidino	103,7- 145	458,21 M+H
301	(RS)	Piperidino	4-(6-Chlorbenzimidazol-1-yl)piperidino	128,8- 132,4	442 M+H
302	(RS)	4-(tert-Butylamino-carbonyl)piperazino	4-(5-Fluorindol-3-yl)-piperidino		525,22 M+H
303	(RS)	4-(Benzyloxycarbo-nyl)piperazino	4-(1-Trimethylsilylethyl-sulfonyl-4,5,6,7-tetra-fluorindol-3-yl)piperidino	124,8- 130,4	778,2 M+H
304	(RS)	4-(Benzyloxycar-bonyl)piperazino	4-(4,5,6,7-Tetrafluorindol-3-yl)piperidino	151,5- 157,7	614,16 M+H
305	(RS)	4-Methoxycarbonyl-piperazino	4-(5-Fluorindol-3-yl)-piperidino	141,2- 148,7	484,16 M+H
306	(RS)	4-(Tetrahydropyran-4-ylcarbonyl)-piperazino	4-(5-Fluorindol-3-yl)-piperidino	141- 200	538,21 M+H
307	(R)	Piperidino	4-(5-Acetylaminoin-dol-3-yl)piperidino	142- 145	464 M+H
308	(RS)	4-[2(S)-Amino-3-methylbutyryl)-piperazino	4-(6-Fluorindol-3-yl)-piperidino		525 M+H
309	(R)	4-(N,N-Dimethyl-aminocarbonyl)-piperazino	4-(4,5,6,7-Tetrafluorindol-3-yl)piperidino	181- 184	551,17 M+H

310	(R)	4-(Cyclopropyl-methyl)piperazino	4-(6-Fluorindol-3-yl)piperidino		480,20 M+H
311	(RS)	4-(N,N-Dimethyl-aminosulfonyl)-piperazino	4-(5-Fluorindol-3-yl)piperidino	111,5- 113,7	533 M+H
312	(RS)	4-[Bis(N,N-dimethylamino)-phosphoryl]-piperazino	4-(6-Fluorindol-3-yl)piperidino		560,22 M+H
313	(R)	4-(N,N-Dimethyl-aminocarbonyl)-piperazino	4-(4-Fluorphenyl)-piperidino	89,8- 112,5	458 M+H
314	(R)	Piperidino	1,2,3,4-Tetrahydro- β -carbolino	92,2- 141,7	379 M+H
315	(R)	4-(N,N-Dimethyl-aminosulfonyl)-piperazino	4-(4-Chlorbenzoyl)-piperidino		538,11 M+H
316	(R)	4-(Morpholin-4-yl-carbonyl)piperazino	4-(4-Chlorbenzoyl)-piperidino		544,16 M+H
317	(R)	4-(N- <i>tert</i> -Butyl-aminocarbonyl)-piperazino	4-(5-Cyanoindol-3-yl)-piperidino	142-200 Zers.	352,23 M+H
318	(R)	Piperidino	4-[5-(4-Chlorphenyl)-pyrrol-2-yl]piperidino	91,4- 122,4	467 M+H
319	(R)	4-(1,4-Pyrazin-2-yl-carbonyl)piperazino	4-(4-Chlorbenzoyl)-piperidino		538,13 M+H
320	(R)	4-(Pyridin-3-ylme-thyl)piperazino	4-(4-Chlorbenzoyl)-piperidino		522,15 M+H
321	(R)	4-(Morpholin-4-yl-carbonyl)piperazino	4-(5-Cyanoindol-3-yl)piperidino	144- 200	546,21 M+H
322	(RS)	4-(2,2,2-Trifluor-ethyl)piperazino	4-(4-Fluorphenyl)-piperidino	142,1- 143,4	469 M+H
323	(R)	4-(Aminocarbonyl-methyl)piperazino	4-(4-Chlorbenzoyl)-piperidino		488,13 M+H
324	(R)	Piperidino	4-(5-Cyano-1-methyl-sulfonylindol-3-yl)-piperidino	143,3- 143,9	510,1 M+H

5	325	(R)	2,2,-Dimethylthio-morpholino	4-(5-Cyanoindol-3-yl)piperidino		478 M+H
	326	(R)	Piperidino	3-(4-Chlorphenoxy)-azetidino		397,13 M+H
10	327	(R)	Piperidino	4-(5-Fluor-2-hydroxyl-aminobenzoyl)piperidino		457,15 M+H
	328	(RS)	Piperidino	4-(2-Amino-5-fluor-benzoyl)piperidino		429,16 M+H
15	329	(R)	Piperidino	4-[1-(4-Fluorphenyl)-pyrrol-3-yl]piperidino		451 M+H
20	330	(R)	4-(1,4-Pyrazin-2-yl-carbonyl)piperazino	4-(5-Cyanoindol-3-yl)piperidino		537 M-H
	331	(R)	4-Hydroxypiperidino	4-(4-Chlorbenzoyl)-piperidino		446 M+H
25	332	2(RS)	4-Benzyloxy-carbonylpiperazino	4-(6-Chlorindol-3-yl)-piperidino	98,2- 102,2	
30	333	2(RS)	4-Benzyloxy-carbonylpiperazino	4-(1-Trimethylsilylethyl-sulfonyl-6-chlorindol-3-yl)piperidino	104,2- 108,2	
35	334	2(RS)	4-Benzyloxy-carbonylpiperazino	4-(1-Trimethylsilylethyl-sulfonyl-6-fluorindol-3-yl)piperidino	98,4- 103,7	
40	335	2(RS)	4-Benzyloxy-carbonylpiperazino	4-(5-Fluorindol-3-yl)-piperidino	85,7- 89,7	
45	336	2(RS)	4-Acetylpiperazino	4-(6-Methylindol-3-yl)-piperidino		

und werden bezeichnet als:

- 50 232. N-Hydroxy-1-(pyrrolidin-1-sulfonyl)piperidin-2-(R)-carboxamid;
 234. N-Hydroxy-1-[4-(4-chlorphenyl)piperazin-1-sulfonyl]piperidin-2-(RS)-carboxamid;
 237. N-Hydroxy-1-[4-(pyridin-2-yl)piperazin-1-sulfonyl]piperidin-2-(RS)-carboxamid;
 238. N-Hydroxy-1-[4-(4-phenoxy)piperidin-1-sulfonyl]piperidin-2-(RS)-carboxamid;
 239. N-Hydroxy-1-[4-(4-phenylthio)piperidin-1-sulfonyl]piperidin-2-(RS)-carboxamid;
 55 240. N-Hydroxy-1-[4-(pyridin-2-ylthio)piperidin-1-sulfonyl]piperidin-2-(RS)-carboxamid;
 249. N-Hydroxy-1-[4-(4-chlorphenyl)piperazin-1-sulfonyl]-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin-2-(RS)-carboxamid;
 258. N-Hydroxy-1-[4-(4-chlorphenyl)piperidin-1-sulfonyl]-4-(pyridin-2-ylcarbonyl)piperazin-2-(RS)-carboxamid;
 267. N-Hydroxy-1-[4-(4-chlorphenyl)piperidin-1-sulfonyl]morpholin-2-(R)-carboxamid;
 60 277. N-Hydroxy-4-acetyl-1-[4-(6-methylindol-3-yl)piperidin-1-sulfonyl]piperazin-2-(RS)-carboxamid;
 289. N-Hydroxy-1-[4-(4-chlor-2-methyl)piperazin-1-sulfonyl]piperidin-2-(RS)-carboxamid;
 299. N-Hydroxy-1-[4-(4,5,6,7-tetrafluorindol-3-yl)piperidin-1-sulfonyl]piperidin-2-(R)-carboxamid;
 310. N-Hydroxy-4-cyclopropylmethyl-1-[4-(6-fluorindol-3-yl)piperidin-1-sulfonyl]piperazin-2-(R)-carboxamid;
 321. N-Hydroxy-4-(morpholin-4-ylcarbonyl)-1-[4-(5-cyanoindol-3-yl)piperidin-1-sulfonyl]piperazin-2-(R)-carboxamid;
 65 331. N-Hydroxy-1-[4-(4-chlorphenyl)piperidin-1-sulfonyl]-4-hydroxypiperidin-2-(R)-carboxamid.

III. Verbindungen der Formel (I), in denen R^3 = Wasserstoffatom, R^{10} = -NR¹¹OR¹², wobei R¹¹ und R¹² Wasserstoff-

fatome sind, und andere Reste wie nachstehend definiert sind, sind:

5

10

15

20

25

30

35

40

45

50

55

60

65

Vbg #	R ¹	R ²	R ¹ CR ²	-NR ²⁰ R ²¹ = Heterocy- cloaminorest	F. °C	Mass.- spek.
337			Cyclopentyl	4-Phenoxypiperidino	124,5- 125,5	384 M+H
338			Cyclopentyl	4-(4-Chlorphenyl)pipe- razino	135,3 Braus.	403,12 M+H
339			Tetrahydro- pyran-4-yl	4-(4-Chlorphenyl)pipe- razino	192,5- 192,7	419 M+H
340			Cyclopropyl	4-(5-Chlorpyridin-2-yl) piperazino	152,6 Braus.	376,08 M+H
341			Cyclopropyl	4-(4-Chlorphenyl)pipe- razino	169,9 Braus.	375,09 M+H
342			Cyclohexyl	4-(5-Chlorpyridin-2-yl)- piperazino	116,1 Braus.	418,13 M+H
343			Tetrahydro- pyran-4-yl	4-(5-Trifluormethyl- pyridin-2-yl)piperazino	192,5- 192,8	454 M+H
344			Tetrahydro- pyran-4-yl	4-(5-Chlorpyridin-2-yl)- piperazino	186,9	420 M+H
345			Cyclohexyl	4-(4-Chlorphenyl)- piperazino	146,1- 146,6	417,1 M+H
346			Tetrahydro- pyran-4-yl	4-[4-(Benzyloxy)phenyl]- piperazino	186 Braus.	491,1 M+H
347			Tetrahydro- pyran-4-yl	4-Phenoxypiperidino	128 Braus.	400,15 M+H
348			Cyclohexyl	4-(5-Trifluormethyl- pyridin-2-yl)piperazino	126,5- 148 Zers.	452,1 M+H
349			Piperidin-4-yl	4-(4-Chlorbenzoyl)- piperidino, HCl-Salz	169,6- 170,6	
350			1-Methylsul- fonyl-piperi- din-4-yl	4-(4-Chlorbenzoyl)- piperidino		523 M+H
351	Me- thyl	Methyl		4-(4-Chlorbenzoyl)- piperidino	185,7- 186,7	
352	Me- thyl	Methyl		4-(5-Chlorpyridin-2-yl)- piperazino	167,2- 167,5	378,1 M+H
353			Tetrahydro- pyran-4-yl	4-(5-Chlorpyridin-2- yloxy)piperidino		435,1 M+H
354	Me- thyl	Methyl		4-[4-(Benzyloxy)phenyl]- piperazino	153,7- 155,3	449,18 M+H

und werden bezeichnet, wie folgt:

337. N-Hydroxy-1-[(4-phenoxy)piperidin-1-sulfonyl]amino)cyclopentan-1-carboxamid;
 339. N-Hydroxy-4-[[4-(4-chlorphenyl)piperazin-1-sulfonyl]amino]tetrahydropyran-4-yl-4-carboxamid;
 347. N-Hydroxy-4-[[4-(4-phenoxy)piperidin-1-sulfonyl]amino]tetrahydropyran-4-yl-4-carboxamid;
 351. N-Hydroxy-2-[[4-(4-chlorbenzoyl)]piperidin-1-sulfonyl]amino)-2-methylpropionamid.

IV. Verbindungen der Formel (I), in denen R^2 = Wasserstoffatom, R^{10} = -NR¹¹OR¹², wobei R¹¹ und R¹² Wasserstoffatome sind, und andere Reste wie nachstehend definiert sind, sind:

Vbg #	Stereochem	R ¹	R ¹ CNR ³	R ³	R ²⁰	R ²¹	F. °C	Mass.-spek.
355		H		Benzyl	Methyl	Benzyl		363 +
356	2(RS)	2-Propyl		Benzyl	Methyl	3-Phenylpropyl		434 +H
357	2(RS)	2-Propyl		Benzyl	Methyl	(4-Biphenyl)-methyl	136,5-138,5	482 M+H
358	2(RS)	2-Propyl		Benzyl	Methyl	Benzyl	128,2-129	406 M+H
359	2(RS)	2-Propyl		Benzyl	H	Benzyl		391 M+
360	2(RS)	2-Propyl		Benzyl	H	Methyl		316 M+H
361	2(RS)	2-Propyl		Benzyl	Methyl	3-(4-Biphenyl)propyl	68-71	509 M+
362	2(RS)	2-Propyl		Benzyl	Methyl	2-Phenylethyl		419 M+
363	2(R)		Piperidino		Methyl	Benzyl		328 M+H
364	2(R)	Methyl		H	H	3-(5-Fluorindol-1-yl)propyl	157-158	

und werden bezeichnet als:

358. N-Hydroxy-2-(RS)-{[benzyl-(methyl-benzyl-aminosulfonyl)amino]-3-methylbutyramid;
 360. N-Hydroxy-2-(RS)-{[benzyl-(methyl-aminosulfonyl)amino]-3-methylbutyramid;
 363. N-Hydroxy-1-[(methyl-benzyl-aminosulfonyl)amino]piperidin-2-(R)-carboxamid.

V. Verbindungen der Formel (I), in denen R^2 = II, R^{10} = -NR¹¹OR¹² und andere Reste wie nachstehend definiert sind, sind:

Vbg #	Ste- reo- chem.	R ¹ CNR ³	-NR ²⁰ R ²¹ = Hetero- cycloaminorest	R ¹¹	R ¹²	Mass. spek.
365	(RS)	4-Formylpipe- razino	4-(5-Fluorindol-3-yl)- piperidino	H	Benzyl	544 M+H
366	(R)	Piperidino	4-(4,5,6,7-Tetrafluor- indol-3-yl)-piperidino	H	Benzyl	569 M+H
367	(RS)	4-(Methoxycar- bonyl)pipera- zino	4-(5-Fluorindol-3-yl)- piperidino	H	Benzyl	574,2 1 M+H
368	(RS)	4-(Tetrahydro- pyran-4-yl-car- bonyl)pipera- zino	4-(5-Fluorindol-3-yl)- piperidino	H	Benzyl	628,2 6 M+H
369	(R)	4-(tert-Butyl- aminocarbonyl)- piperazino	4-(4,5,6,7-Tetrafluor- indol-3-yl)-piperidino	H	Benzyl	669,2 4 M+H
370	(R)	4-(N,N-Dime- thylamino-car- bonyl)pipera- zino	4-(4,5,6,7-Tetrafluor- indol-3-yl)-piperidino	H	Benzyl	641,2 1 M+H
371	(R)	Piperidino	4-(4,5,6,7-Tetrafluor- indol-3-yl)-piperidino	Mor- pholin- 4-yl- methyl	H	578,2 0 M+H
372	(R)	Piperidino	4-(5-Fluorindol-3-yl)- piperidino	Methyl	H	425 M+H
373	(R)	4-(N,N-Dime- thylamino-car- bonyl)pipera- zino	4-(5-Cyanoindol-3- yl)piperidino	H	Benzyl	594,2 4 M+H
374	(R)	Piperidino	4-(5-Cyanoindol-3- yl)piperidino	Methyl	Methyl	460 M+H

und werden bezeichnet als:

365. N-Benzyl-oxy-4-formyl-1-[4-(5-fluorindol-3-yl)piperidin-1-sulfonyl]piperazin-2-(RS)-carboxamid;
 372. N-Hydroxy-N-methyl-1-[4-(5-fluorindol-3-yl)piperidin-1-sulfonyl]piperidin-2-(R)-carboxamid.

VI. Verbindungen der Formel (I), in denen R² = H, R¹⁰ = -NR¹¹OR¹², wobei R¹¹ und R¹² Wasserstoffatome sind, und
 andere Reste wie nachstehend definiert sind, sind:

Vbg #	Stereo- chem.	R ¹ CNR ³	-NR ²⁰ R ²¹ = substituierter Tetrahydropyridinring	F. °C	Mass.- spek.
375	(RS)	Piperidino	4-(4-Chlorphenyl)-1,2,3,6-tetrahydropyridin	137,8- 138,1	
376	(RS)	Piperidino	4-(4-Chlor-3-trifluor-methylphenyl)-1,2,3,6-tetrahydropyridin	136,3- 137,4	
377	(RS)	Piperidino	4-(4-Methoxyphenyl)-1,2,3,6-tetrahydropyridin	107,6- 108,1	
378	(RS)	Piperidino	4-(3-Chlor-4-fluorphenyl)-1,2,3,6-tetrahydropyridin	59,8- 105,2	418 M +H
379	(RS)	Piperidino	4-(5-Chlorindol-3-yl)-1,2,3,6-tetrahydropyridin	113,2- 157,6	439 M +H
380	(RS)	Piperidino	4-(5-Fluorindol-3-yl)-1,2,3,6-tetrahydropyridin	100-102	423 M +H
381	(RS)	4-Benzoyloxycarbonylpiperazino	4-(4-Fluor-3-methylphenyl)-1,2,3,6-tetrahydropyridin	67-70	533 M +H
382	(RS)	4-Acetylpiperazino	4-(4-Fluor-3-methylphenyl)-1,2,3,6-tetrahydropyridin	94-98	441 M +H
383	(RS)	4-(N,N-Dimethyl-amino-carbonyl)-piperazino	4-(4-Fluor-3-methylphenyl)-1,2,3,6-tetrahydropyridin		470 M +H
384	(RS)	4-tert-Butoxycarbonyl-piperazino	4-(4-Fluor-3-methylphenyl)-1,2,3,6-tetrahydropyridin	122-126	499 M +H
385	(RS)	Piperidino	4-(4-Bromphenyl)-1,2,3,6-tetrahydropyridin	145,5-147	444 M +H
386	(RS)	Piperidino	4-(4-Fluorphenyl)-1,2,3,6-tetrahydropyridin	159-161	384 M +H

387	(R)	Piperidino	4-(4-Fluorphenyl)-1,2,3,6-tetrahydropyridin	148,2-149	384 M +H
388	(RS)	Piperidino	4-Phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridin	144,5-145	366 M +H
389	(RS)	4-(N,N-Dimethyl-amino-carbonyl)-piperazino	4-(4-Fluorphenyl)-1,2,3,6-tetrahydropyridin	87,5-91	456 M +H
390	(R)	4-(N,N-Dimethyl-amino-carbonyl)-piperazino	4-(4-Fluorphenyl)-1,2,3,6-tetrahydropyridin	90,5-95	456 M +H
391	(RS)	Piperidino	4-(4-Methylphenyl)-1,2,3,6-tetrahydropyridin	123,2-125,8	380 M +H
392	(RS)	4-(N,N-Dimethyl-amino-carbonyl)-piperazino	4-(4-Chlorphenyl)-1,2,3,6-tetrahydropyridin	84-116,8	472 M +H
393	(R)	2,2-Dimethylthio-morpholino	4-(4-Fluorphenyl)-1,2,3,6-tetrahydropyridin	176,7-177,5	430 M +H
394	(RS)	4-(2,4-Difluorphenylaminocarbonyl)-piperazino	4-(4-Fluorphenyl)-1,2,3,6-tetrahydropyridin		590 M +H
395	(R)	Piperidino	4-(3,4-Difluorphenyl)-1,2,3,6-tetrahydropyridin	57-61,5	402 M +H
396	(RS)	4-(N,N-Dimethyl-amino-sulfonyl)-piperazino	4-(4-Fluorphenyl)-1,2,3,6-tetrahydropyridin	120,3-121	492 M +H
397	(RS)	4-(Morpholin-4-yl-carbonyl)piperazino	4-(4-Fluorphenyl)-1,2,3,6-tetrahydropyridin	102-105	498 M +H
398	(RS)	4-(2,2,2-Trifluor-ethyl)-piperazino	4-(4-Fluorphenyl)-1,2,3,6-tetrahydropyridin	54,3-62,6	467 M +H
399	(RS)	4-[Bis(N,N-dimethyl-amino-phosphoryl)]piperazino	4-(4-Fluorphenyl)-1,2,3,6-tetrahydropyridin	98-102	519 M+H
400	(R)	4-(N,N-Dimethyl-amino-carbonyl)-piperazino	4-(4-Fluorphenyl)-1,2,3,6-tetrahydropyridin	90,4-93,1	470 M +H

und werden bezeichnet als:

375. N-Hydroxy-1-[4-(4-chlorphenyl)-1,2,3,6-tetrahydropyridin-1-sulfonyl]piperidin-2-(RS)-carboxamid;
 381. N-Hydroxy-4-benzyloxycarbonyl-1-[4-(4-fluor-3-methylphenyl)-1,2,3,6-tetrahydropyridin-1-sulfonyl]piperazin-2-(RS)-carboxamid;
 393. N-Hydroxy-4-[4-(4-fluorphenyl)-1,2,3,6-tetrahydropyridin-1-sulfonyl]-2,2-dimethylthiomorpholin-3-(R)-

carboxamid;

399. N-Hydroxy-4-[bis(N,N-dimethylaminophosphoryl)]-1-[4-(4-fluorphenyl)-1,2,3,6-tetrahydropyridin-1-sulfonyl]piperazin-2-(RS)-carboxamid.

VII. Verbindungen der Formel (I), in denen $R^2 = H$, $R^{10} = -NR^{11}OR^{12}$, wobei R^{11} und R^{12} Wasserstoffatome sind, und andere Reste wie nachstehend definiert sind, sind:

Vbg #	Ste- reo- chem.	R^1	$-NR^{20}R^{21}$ = substituierter Tetrahydropyridinring	F. °C	Mass.- spek.
401	(R)	Methyl	4-(4-Fluorphenyl)-1,2,3,6-tetrahydropyridin	90,7-93	360 M + H
402	(R)	2-Propyl	4-(4-Chlor-3-methylphenyl)-1,2,3,6-tetrahydropyridin	65,2- 82,2	386 M + H
403	(R)	4-(Benzyloxycarbonyl)aminobutyl	4-(4-Chlorphenyl)-1,2,3,6-tetrahydropyridin	72-79	551,2 M + H
404	(R)	Phenyl	4-(4-Fluorphenyl)-1,2,3,6-tetrahydropyridin	79-82,5	406 M + H
405	(R)	4-(Benzyloxycarbonylamino)butyl	4-(4-Fluorphenyl)-1,2,3,6-tetrahydropyridin	61,9- 65,6	535 M + H
406	(R)	2-Propyl	4-(4-Fluorphenyl)-1,2,3,6-tetrahydropyridin	144- 144,5	372 M + H
407	(R)	tert-Butyl	4-(4-Fluorphenyl)-1,2,3,6-tetrahydropyridin	110- 114,8	386 M + H
408	(R)	4-Fluorphenyl	4-(4-Fluorphenyl)-1,2,3,6-tetrahydropyridin	89,2- 110	424 M + H
409		4-Fluorphenyl	4-(4-Chlorphenyl)-1,2,3,6-tetrahydropyridin	76,5-79	440 M + H

und werden bezeichnet als:

401. N-Hydroxy-2-(R)-1-[4-(4-chlorphenyl)-1,2,3,6-tetrahydropyridin-1-sulfonyl]propionamid;

406. N-Hydroxy-2-(R)-1-[4-(4-fluorphenyl)-1,2,3,6-tetrahydropyridin-1-sulfonyl]-3-methylbutyramid.

VIII. Verbindungen der Formel (I), in denen $R^2 = H$, $R^{10} = -OH$ und andere Reste wie nachstehend definiert sind, sind:

Vbg #	Stereo- chem.	R ¹	R ³	R ¹ CNR ³	-NR ²⁰ R ²¹	Mass.- spek.
410	(RS)			Piperidino	4-(4-Fluor-3-methyl-phenyl)-1,2,3,6-tetrahydropyridin	383 M+H
411	(RS)			Piperidino	4-(3-Chlor-4-fluor-phenyl)-1,2,3,6-tetrahydropyridin	403 M+H
412	(R)	4-(Benzyloxycarbonylamino)butyl	H		4-(4-Chlorphenyl)-piperazino	539 M+H
413	(R)	2-Propyl	H		4-[4-(Pyridin-4-ylmethoxy)-phenyl]-piperazino	462 M+H
414	(R)	Methyl	H		4-(4-Chlorphenyl)-piperazino	347 M+
415	(R)	Methyl	H		4-(4-Chlorphenyl)-piperidino	346 M+H
416	(R)	2-Propyl	H		4-(5-Chlorpyridin-2-yloxy)piperidino	392 M+H
417	(RS)			Piperidino	4-(6-Fluorthiazol-3-yl)piperidino	348 M+
418	(R)			Piperidino	4-(6-Chlorindol-3-yl)-piperidino	426 M+H
419		H	H		4-(4-Fluorphenyl)-piperazino	432 M+H
420		H	H		4-(4-Chlorphenyl)-piperazino	333 M+
421	(RS)			Piperidino	4-(5-Chlorindol-1-yl)-piperidino	426 M+H

422	(RS)			Piperidino	4-(5-Chlorindol-3-yl)-piperidino	426 M+H
423		H	Benzyl		4-(4-Chlorphenyl)-piperazino	424 M+H
424		H	Ben- zyl		4-Methoxypiperidino	342 M+
425	(RS)			Piperidino	4-(5-Methylindol-3-yl)piperidino	406 M+H
426	(R)	2-Propyl	H		4-[4-(Pyridin-3-ylmethoxy)phenyl]-piperazino	449 M+H
427	(RS)			Piperidino	4-(1,2,3,4-Tetrahydro- β -carbolino)piperidino	
428	(R)	n-Propyl	H		4-(5-Chlorpyridin-2-yl)piperazino	377,1 M+H

werden bezeichnet als:

410. 1-[4-(4-Fluor-3-methylphenyl)-1,2,3,6-tetrahydropyridin-1-sulfonyl]piperidin-2-(RS)-carbonsäure;
 413. 2-(R)-{[4-(Pyridin-4-ylmethoxyphenyl)piperazin-1-sulfonyl]amino}-3-methylbuttersäure;
 421. 1-[4-(1,2,3,4-Tetrahydro- β -carbolino)piperidin-1-sulfonyl]piperidin-2-(RS)-carbonsäure;
 427. 4-[4-(4-Benzyloxyphenyl)piperazin-1-sulfonyl]tetrahydropyran-4-(RS)-carbonsäure.

IX. Verbindungen der Formel (I), in denen $R^{10} = -OH$ und andere Reste wie nachstehend definiert sind, sind:

Vbg #	Stereo- chem.	R^1	R^2	R^3	R^{20}	R^{21}	Mass.- spek.
429	(RS)	2-Propyl	H	Benzyl	Methyl	4-Biphenylmethyl	466 M+
430	(RS)	H	H	Benzyl	Methyl	Benzyl	348 M+
431	(R)	Methyl	H	Benzyl	H	Benzyl	
432	(RS)	2-Propyl	H	Benzyl	Methyl	3-(4-Biphenyl)propyl	494 M+
433	(R)	Methyl	H	2-Phenyl- ethyl	H	2-Phenylethyl	
434	(RS)	2-Propyl	H	Benzyl	Methyl	Benzyl	391 M+H
435	(RS)	2-Propyl	H	Benzyl	Methyl	2-Phenylethyl	405 M+H

und werden bezeichnet als:

429. 2-(RS)-{Benzyl-[methyl-(4-biphenylmethyl)-aminosulfonyl]amino}-3-methylbuttersäure;
 433. 2-(R)-[2-phenylethyl-(2-phenylethylaminosulfonyl)amino]propionsäure.

Zusätzliche Verbindungen

436. Eine Verbindung der Formel (I), wobei $R^{10} = -NHOH$, R^1 und $R^2 =$ Wasserstoffatome, R^3 und R^{20} zusammen

= $-(CH_2)_2-$ und R^{21} = 4-Biphenylmethyl, wird mit N-Hydroxy-5-(biphenyl-4-ylmethyl)-1,1-dioxo-1,2,5-thiadiazolidin-2-acetamid bezeichnet, (361 M+).

437. Eine Verbindung der Formel (I), wobei R^{10} = $-NHOH$, R^1 und R^2 = Wasserstoffatome, R^3 und R^{20} zusammen = $-(CH_2)_2-$ und R^{21} = 4-Phenoxybenzoyl, wird mit N-Hydroxy-5-(4-phenoxybenzoyl)-1,1-dioxo-1,2,5-thiadiazolidin-2-acetamid bezeichnet, (361 M+).

Allgemeines Syntheschema

Verbindungen der vorliegenden Erfindung können durch die Verfahren hergestellt werden, die in den nachstehenden Reaktionsschemata dargestellt sind.

Die Ausgangssubstanzen und Reagenzien, die zur Herstellung dieser Verbindungen verwendet werden, sind entweder von Firmen lieferbar, wie z. B. Aldrich Chemical Co. (Milwaukee, Wisconsin, USA), Bachem (Torrance, California, USA), Emka-Chemie oder Sigma (St. Louis, Missouri, USA), oder sie werden durch Methoden, die dem Fachmann bekannt sind, gemäß Verfahren hergestellt, die in Nachschlagewerken beschrieben werden, wie z. B. Fieser and Fieser, Reagents for Organic Synthesis, Bände 1 bis 15 (John Wiley and Sons, 1991); Rodd, Chemistry of Carbon Compounds, Bände 1 bis 5 und Ergänzungsbände (Elsevier Science Publishers, 1989), Organic Reactions, Bände 1 bis 40 (John Wiley and Sons, 1991), March, Advanced Organic Chemistry (John Wiley and Sons, 4. Aufl.) und Larock, Comprehensive Organic Transformations (VCH Publishers Inc., 1989). Diese Schemata dienen lediglich der Erläuterung einiger Verfahren, durch die die Verbindungen der vorliegenden Erfindung synthetisiert werden können, wobei verschiedene Modifikationen dieser Schemata möglich sind, von denen der Fachmann weiß, daß sie auf diese Beschreibung zurückgehen.

Die Ausgangssubstanzen und die Zwischenprodukte der Umsetzung können isoliert und gereinigt werden, sofern dies gewünscht wird, wobei herkömmliche Techniken eingesetzt werden, umfassend, jedoch nicht beschränkt auf Filtration, Destillation, Kristallisation, Chromatographie und dergleichen. Solche Substanzen können unter Einsatz herkömmlicher Mittel charakterisiert werden, umfassend physikalische Konstanten und Spektraldaten.

Im allgemeinen können die Verbindungen der Formel (I) aus Alkyl-2-[(aminosulfonyl)amino]acetaten der Formel Ia hergestellt werden.

Herstellung von Verbindungen der Formel Ia

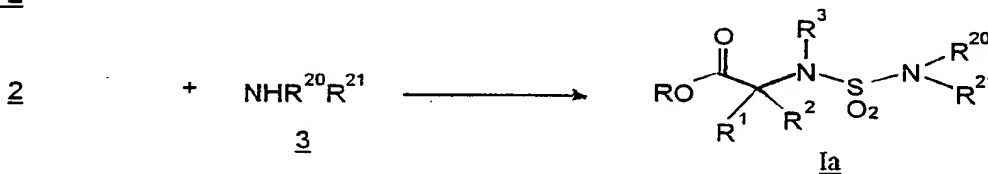
In den Schemata A, B und C werden Verfahren beschrieben, die jeweils alternativ zur Erzeugung der Verbindungen der Formel Ia verwendet werden können.

Eine Verbindung der Formel Ia, in der R^3 gegebenenfalls ein Wasserstoffatom sein kann, wird aus einem alpha-Aminoacetat 1 hergestellt, wie in Schema A gezeigt.

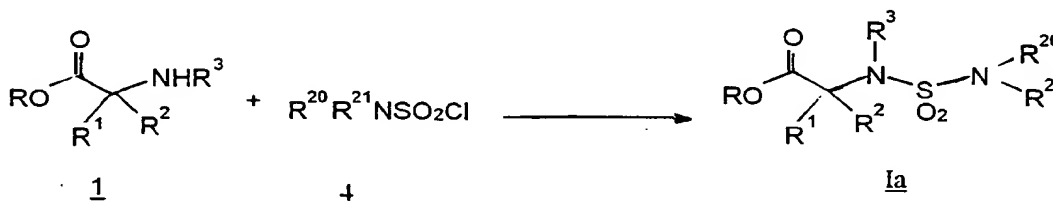
Schema A



Schritt 2



Schritt 1,2 (alt.)



In Schritt 1 wird ein 2-[(Chlorsulfonyl)amino]acetat der Formel 2 hergestellt, indem entweder:

(a) ein alpha-Aminoacetat 1 (wobei R einen Alkylrest, vorzugsweise eine Methyl-, Ethyl- oder tert.-Butylgruppe,

bedeutet und R^3 wie in der Zusammenfassung der Erfindung definiert ist) mit Sulfurylchlorid in einem aprotischen organischen Lösungsmittel (z. B. Dichlormethan, Tetrahydrofuran, Dioxan, Acetonitril und dergleichen) umgesetzt wird. Die Umsetzung kann mit oder ohne Gegenwart einer organischen Base (z. B. Triethylamin oder Pyridin) erfolgen. Wenn eine organische Base verwendet wird, wird die Umsetzung bei Temperaturen durchgeführt, die im Bereich von -78 bis 25°C liegen, ansonsten wird sie zwischen 25 und 80°C durchgeführt; oder

(b) Chlorsulfonsäure mit einer Überschuß-Menge von Verbindung 1 oder mit einer äquimolaren Menge von Verbindung 1 in Gegenwart einer nicht-nucleophilen organischen Base umgesetzt wird, wodurch ein Sulfaminsäure-Zwischenprodukt erhalten wird. Die Umsetzung wird in chlorierten Kohlenwasserstoffen (z. B. Dichlormethan, Chloroform und dergleichen) bei 0 bis 30°C durchgeführt. Das Sulfaminsäure-Zwischenprodukt wird sodann in ein 2-[(Chlorsulfonyl)amino]acetat der Formel 2 umgewandelt, indem es mit einem geeigneten Chlorierungsmittel (z. B. Phosphorpentachlorid, Thionylchlorid, Phosphoroxychlorid, vorzugsweise Phosphorpentachlorid und dergleichen) umgesetzt wird. Die Umsetzung läuft unter Erhitzen bei Temperaturen im Bereich von 70 bis 110°C ab. Geeignete Lösungsmittel für die Reaktion sind aromatische Kohlenwasserstoffe, wie z. B. Benzol, Toluol und dergleichen.

Im allgemeinen sind Verbindungen der Formel 1 im Handel erhältlich oder können durch Verfahren hergestellt werden, die dem Fachmann der organischen Chemie bekannt sind. Z.B. sind Ester von natürlichen und unnatürlichen Aminosäuren, wie z. B. Alanin, Valin, Pipecolinsäure usw., jederzeit von Aldrich verfügbar.

Verbindungen der Formel 1 in denen R^1 und R^3 zusammen einen Morpholinring bilden, können durch die Verfahren hergestellt werden, die in Brown, G. R., Foubister, A. J., Wright, B., J. Chem. Soc. Perk. Trans. I (1985), 2577, und Kogami, Y., Okawa, K., Bull. Chem. Soc. Jpn. 60 (1987), 2963, beschrieben werden. Alpha-Thiomethylaminosäuren können durch die Verfahren hergestellt werden, die in Arnold, L. D., Kalantar, T. H., Vederas, J. C., J. Am. Chem. Soc. 107 (1985), 7108, beschrieben werden.

Verbindungen der Formel 1, in denen R^3 kein Wasserstoffatom ist, können unter reduktiven Aminierungs-Reaktionsbedingungen hergestellt werden, indem ein entsprechendes alpha-Aminoacetat 1, in dem R^3 ein Wasserstoffatom ist, mit einem Aldehyd oder Keton in Gegenwart eines geeigneten Reduktionsmittels (z. B. Natriumcyanoborhydrid, Natriumtriacetoxyborhydrid und dergleichen) und einer organischen Säure (z. B. Eisessig, Trifluoressigsäure und dergleichen) bei Raumtemperatur umgesetzt wird. Geeignete Lösungsmittel für die Umsetzung sind halogenierte Kohlenwasserstoffe (z. B. 1,2-Dichlorethan, Chloroform und dergleichen).

In Schritt 2 wird eine Verbindung der Formel 1a hergestellt, indem eine Verbindung der Formel 2 entweder mit einer Überschuß-Menge eines Amins der Formel 3 oder mit einer äquimolaren Menge des Amins 3 in Gegenwart einer nicht-nucleophilen organischen Base (z. B. Triethylamin oder Pyridin, vorzugsweise Pyridin) umgesetzt wird. Die Reaktion wird bei Temperaturen im Bereich von -78 bis 30°C , vorzugsweise bei 0°C , durchgeführt. Geeignete Lösungsmittel für die Umsetzung sind Dichlormethan, Diethylether, Tetrahydrofuran und dergleichen. Alternativ wird eine Verbindung der Formel 1a hergestellt, indem eine Verbindung der Formel 2 mit einem Überschuß eines Amins der Formel 3 oder seinem entsprechenden Ammoniumsalz in Gegenwart eines Überschusses einer wasserlöslichen Base (z. B. Natriumcarbonat, Natriumbicarbonat oder Natriumhydroxid) umgesetzt wird. Geeignete Lösungsmittel für die Umsetzung sind wäßrige Lösungsmittelgemische, wie z. B. Dioxan/Wasser oder Tetrahydrofuran/Wasser. Die Umsetzung wird bei Temperaturen im Bereich von 0 bis 100°C , vorzugsweise bei Raumtemperatur, durchgeführt.

Im allgemeinen sind Amine der Formel 3 im Handel erhältlich, handelsüblich sind z. B. Benzylamin, N-Ethylmethylamin, 4-Chlorphenylpiperazin, 4-Phenoxypiperidin, 4-(4-Methylphenyl)piperazin, 4-(4-Fluorphenyl)-1,2,3,6-tetrahydropyridin usw. Andere können aus Ausgangsverbindungen hergestellt werden, wie z. B. 1-tert.-Butoxycarbonyl-4-hydroxypiperidin, 1-tert.-Butoxycarbonylisonipecotinsäure, 1-tert.-Butoxycarbonylpiperazin, 1-Benzylloxycarbonyl-4-piperidon, Piperazin usw., wobei z. B. die in der nachstehend angeführten Literatur beschriebenen Verfahren verwendet werden.

Zur allgemeinen Piperazinsynthese und Arylierung, vgl. Saari, W. S., Halczenko, W., King, S. W., Huff, J. R., Guare, J. P., Hunt, C. A., Randall, W. C., Anderson, P. S., Lott, V. J., Taylor, D. A., Clineschmidt, B. U., J. Med. Chem. 26, 1696, (1983); Kuipers, W., Wijngaarden, I., Knose, C. G., Amstel, M., Tulp, M. I., Zerman, A., J. Med. Chem. 38, 1942, (1995); Verderame, M., J. Med. Chem. 15, 693, (1972); und Herrin, T. R., Paulik, J. M., Schuber, E. V., Geiszler, A. O., J. Med. Chem. 18, 1216, (1975).

Für Indol-substituierte Piperidin-Analoga, vgl. Guillaume, J., Dumont, C., Laurent, J., Nedelec, L., Eur. J. Med. Chem. 22, 33, (1987); Perregaard, J., Arnt, J., Bogeso, K. P., Hyttel, J., Sanchez, C., J. Med. Chem. 35, 1092 (1992); Andersen, K., Perregaard, J., Arnt, J., Nielsen, J. B., Begtrup, M., J. Med. Chem. 35, 4823, (1992); Bergman, J., Venemalm, L., Tetrahedron 46, 6061, (1990); und Sasakura, K., Adachi, M., Sugawara, T., Synth. Comm. 18(3), 265, (1988).

Für Benzotriazol- und Benzisoxazol-substituierte Piperidin-Analoga, vgl. Sato, M., Arimoto, M., Ueno, K., J. Med. Chem. 21, 1116, (1978); 4-Benzoxazol-2-ylpiperidine Nestor, J. J. Jr., Horner, B. L., Ho, T. L., Jones, G. H., McRae, G. I., Vickery, B. H., J. Med. Chem. 27, 320 (1984); bzw. Strupczewski, J. T., Allen, R. C., Gardner, B. A., Schmid, B. L., Stache, U., Glamkowski, E. J., Jones, M. C., Ellis, D. B., Iluger, F. P., Dunn, R. W., J. Med. Chem. 28, 761, (1985).

Für 4-(Benzisothiazol-3-yl)piperidine und 4-(Indazol-3-yl)piperidine, vgl. Fink, D. M., Strupczewski, J. T., Tetrahedron Lett. 6525 (1993), und Strupczewski, J. T. Europäisches Patent 0135781, 1989.

Für Benzinimidazol-substituierte und verwandte Piperidin- und Piperazin-Analoga, vgl. Henning, R., Lattrell R., Gerhards, H. J., Leven, M., J. Med. Chem. 30, 814-9, (1987); Nomoto, Y., Obase, H., Takai, H., Hirata, T., Teranishi, M., Nakamura, J., Kubo, K., Chem. Pharm. Bull. 38(6), 1591, (1990); Nestor, J. J., Horner, B. L., Ho, T. L., Jones, G. H., McRae, G. I., Vickery, B. H., J. Med. Chem. 27, 320, (1984); Chen, J. J., Zhang, Y., Hammond, S., Dewdney, N., Ho, T., Lin, X., Browner, M. F., Castelhano, A., Tetrahedron Lett. 1601 (1996), und Von Geldern, T. W., Huichins, C., Kester, J. A., Wu-Wong, J. R., Chiou, W., Dixon, D. B., Oppenorth, T. J., J. Med. Chem. 39, 957, (1996).

Für 1,2,3,4-Tetrahydro- γ - oder β -carboline, vgl. Harbert, C. A., Plattner, J. J., Welch, W. M., J. Med. Chem. 23, 635 (1980), und Still, I. W. J., Strautmanis, J. R., Can. J. Chem. 68, 1408, (1990), und Ho, B. T., McIsaac, W. M., Tansey, L.

W., J. Pharm. Sci. 58, 998, (1969).

Für 4-Arylthiazol-2-ylpiperidine und 4-Arylimidazol-2-ylpiperidine, vgl. Von Geldern, T. W., Hutchins, C., Kester, J. A., Wu-Wong, J. R., Chiou, W., Dixon, D. B., Opgenorth, T. J., J. Med. Chem. 39, 957 (1996).

- 5 Für Hydroxy-substituierte Pípecolinsäure, vgl. Gillard, J., Abraham, A., Anderson, P. C., Beaulieu, P. L., Bogri, T., Bousquet, Y., Grenier, L., Guse, I., Lavallee, P., J. Org. Chem. 61, 2226, (1996).

Für 4-substituierte 1,2,3,6-Tetrahydropyridin-Analoga, vgl. Wustrow, D. J., Wise, L. D., Synthesis 993, (1991); Perregaard, J., Moltzen, E. K., Meier, E., Sanchez, C., J. Med. Chem. 38, 1998, (1995); und Boltcher, H., Barnickel, G., Hausbery, H., Hasse, A. F., Seyfied, C. A., Eiermann, V., J. Med. Chem. 35, 4020 (1992).

- 10 Alternativ kann die Verbindung Ia in einem Schritt hergestellt werden, wie in Schritt 1,2 (alt.) gezeigt, indem das α -Aminoacetat 1 mit einem Sulfamoylchlorid 4 umgesetzt wird, wobei die vorstehend in Schritt 2 beschriebenen Reaktionsbedingungen eingesetzt werden.

- 15 Das Sulfamoylchlorid 4 kann aus dem entsprechenden Amin 3 hergestellt werden, indem vorgegangen wird, wie vorstehend in Schritt 1 beschrieben. Es sollte so verstanden werden, daß, wenn 3 ein Heterocycloaminorest ist, der mit einem elektronenreichen heteroaromatischen Ring substituiert ist, es in einigen Fällen erforderlich werden kann, den heteroaromatischen Ring mit einer desaktivierenden Schutzgruppe zu desaktivieren, bevor die Sulfonylierungsreaktion durchgeführt werden kann. Dies erfolgt, um zu verhindern, daß am heteroaromatischen Ring eine Sulfonylierung stattfindet. Wenn 3 z. B. eine 4-(Indol-3-yl)piperidinogruppe ist, muß das Indol-Stickstoffatom durch eine desaktivierende Schutzgruppe (wie z. B. Trimethylsilylethan-sulfonyl, -acetyl und dergleichen) geschützt werden, bevor es ins Sulfamoylchlorid umgewandelt wird.

- 20 Der Fachmann wird verstehen, daß eine Verbindung der Formel Ia in eine neue Verbindung der Formel Ia umgewandelt werden kann, wobei Verfahren verwendet werden, die die Ester- und Sulfamidgruppen nicht beeinträchtigen. Z.B. kann eine Verbindung der Formel Ia, in der R^3 ein Wasserstoffatom ist, in eine entsprechende Verbindung der Formel Ia umgewandelt werden, in der R^3 kein Wasserstoffatom ist, sofern erforderlich, indem entweder:

- 25 (a) eine Verbindung Ia, in der R^3 ein Wasserstoffatom ist, mit einem Alkylierungsmittel R^3X (wobei X eine unter Alkylierungsbedingungen austretende Gruppe ist, wie Chlor, Brom, Mesylat, Triflat und dergleichen) in Gegenwart einer Base (z. B. Natriumcarbonat, Kaliumcarbonat, Natriumhydrid und dergleichen) und bei Reaktionstemperaturen im Bereich von 0 bis 30°C umgesetzt wird. Geeignete Lösungsmittel für die Umsetzung sind THF, Dioxan, N,N-Dimethylformamid und dergleichen; oder
- 30 (b) eine Verbindung Ia mit einer Hydroxyverbindung der Formel R^3OH in Gegenwart eines Trialkylphosphins oder eines Triarylphosphins, vorzugsweise Triphenylphosphin, und eines Dialkylazodicarboxylats, wie z. B. Diethyl- oder Diisopropylazodicarboxylat, umgesetzt wird.

- 35 Außerdem kann eine Verbindung der Formel Ia, wobei R^{20} und R^{21} zusammen mit dem Stickstoffatom, an das sie angelagert sind, einen 4-Piperidonring bilden, mit Trimethylsilyltrifluormethansulfonat und einem Nucleophil, z. B. einem 3-unsubstituierten Pyrrol oder Indol, umgesetzt werden, wodurch eine Verbindung der Formel Ia erhalten wird, wobei R^{20} und R^{21} zusammen mit dem Stickstoffatom, an das sie angelagert sind, einen 4-substituierten 1,2,3,6-Tetrahydropyridinring, einen 4,4-disubstituierten Piperidinoring oder einen 4-Hydroxy-4-substituierten Piperidinoring ergeben, abhängig von der Reaktivität des verwendeten Nucleophils. Die Umsetzung wird in einem nicht-hydroxylichen Lösungsmittel, vorzugsweise Methylenchlorid oder Acetonitril, bei Reaktionstemperaturen im Bereich von -30 bis 30°C durchgeführt.

- 40 Eine Verbindung der Formel Ia, in der R^3 kein Wasserstoffatom ist und R^{21} gegebenenfalls ein Wasserstoffatom sein kann, wird aus einem α -Aminoacetat 1 hergestellt, wie in Schema B dargestellt.

45

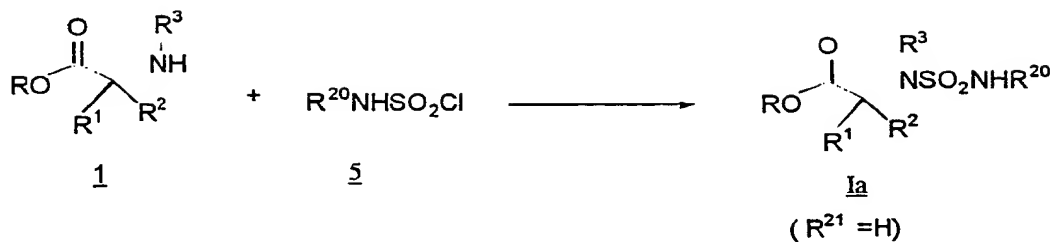
50

55

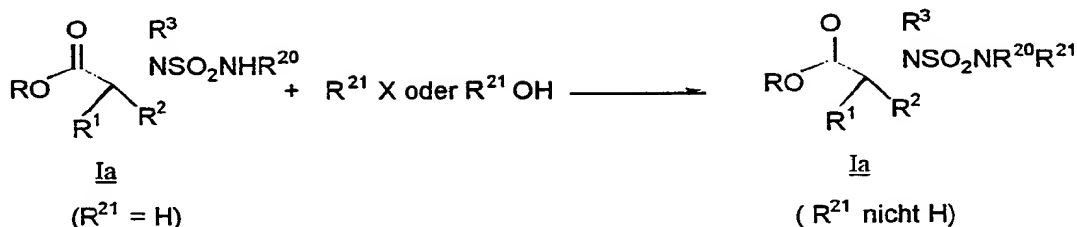
60

65

Schritt 1



Schritt 2 (fakultativ)

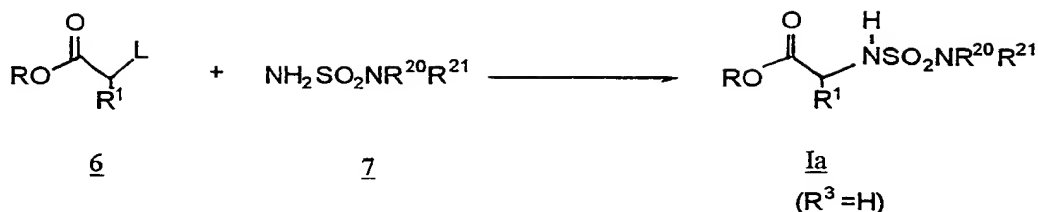
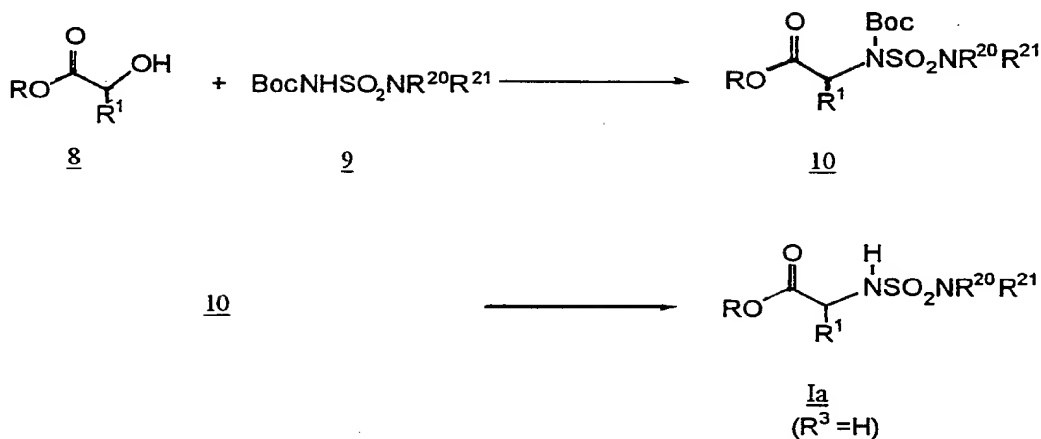


In Schritt 1 wird eine Verbindung der Formel I, in der R³ kein Wasserstoffatom ist und R²¹ ein Wasserstoffatom ist, hergestellt, indem vorgegangen wird, wie in Schritt 1,2 (alt.) von Schema A beschrieben, wobei jedoch ein Sulfamoylchlorid der Formel 5 anstelle einer Verbindung der Formel 4 eingesetzt wird.

Das Sulfamoylchlorid der Formel 5 wird aus einem entsprechenden Isocyanat hergestellt, wobei die Reaktionsbedingungen eingesetzt werden, die in Klock, J. A., und Leschinsky, K. L., J. Org. Chem. 46 (1976), 4028, beschrieben werden. Das erforderliche Isocyanat ist im Handel erhältlich oder kann durch Verfahren hergestellt werden, die dem Fachmann bekannt sind.

In Schritt 2 (fakultativ) kann eine Verbindung Ia, in der R²¹ ein Wasserstoffatom darstellt, in eine entsprechende Verbindung der Formel Ia, in der R²¹ kein Wasserstoffatom darstellt, umgewandelt werden, indem vorgegangen wird, wie in Schritt 3 (fakultativ) von Schema A beschrieben.

Eine Verbindung der Formel Ia, in der R² ein Wasserstoffatom ist und R³ gegebenenfalls ein Wasserstoffatom sein kann, wird aus einem alpha-Hydroxyacetat 8 oder seinem Derivat 6 hergestellt, wie in Schema C dargestellt.

Schritt 1Schritt 1(alt.)

In Schritt 1 wird ein 2-[(Aminosulfonyl)amino]acetat der Formel Ia, in dem R² und R³ Wasserstoffatome darstellen, hergestellt, indem ein Acetatderivat der Formel 6, in dem L eine unter Alkylierungsbedingungen austretende Gruppe ist (z. B. para-Toluolsulfonat, Triflat und dergleichen), mit einem gemischten Sulfamid der Formel 7 bei Reaktionstemperaturen im Bereich von -78 bis -30°C umgesetzt wird. Die Reaktion erfolgt in Gegenwart einer Base (z. B. Natriumhydrid, Kalium-tert.-butoxid und dergleichen) in einem geeigneten polaren aprotischen organischen Lösungsmittel, wie z. B. Diethylether, Tetrahydrofuran und dergleichen.

Das gemischte Sulfamid 7 wird hergestellt, indem das handelsübliche Sulfamid (NH₂SO₂NH₂) mit einem Amid der Formel 3 (wobei R²⁰ und R²¹ wie in der Zusammenfassung der Erfindung definiert sind, mit Ausnahme eines Wasserstoffatoms) in einem wässrigen Medium umgesetzt wird.

Alternativ kann die Verbindung Ia in zwei Schritten hergestellt werden, wie in Schritt 1 (alternativ) gezeigt, indem zuerst ein N-tert.-Butoxycarbonyl-2-[(aminosulfonyl)amino]acetat der Formel 10 hergestellt wird, das sodann durch Abspaltung der N-Schutzgruppe in eine Verbindung der Formel Ia umgewandelt wird. Wenn die Verbindung 10 der tert.-Butylester ist (d. h. R = tert.-Butyl-), wird sie unter den Reaktionsbedingungen hydrolysiert, die zur Entfernung der tert.-Butoxycarbonylgruppe verwendet werden, wodurch eine Verbindung der Formel (I) (wobei R¹⁰ = -OH) anstelle einer Verbindung der Formel Ia erhalten wird. Die Verbindung 10 wird hergestellt, indem ein 2-Hydroxyacetat der Formel 8 mit einem N-Boc-geschützten Sulfamid der Formel 9 unter Reaktionsbedingungen umgesetzt wird, wie in Schritt 3 von Verfahren (b), Schema A, beschrieben.

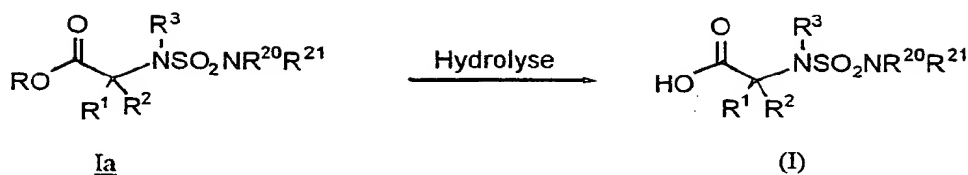
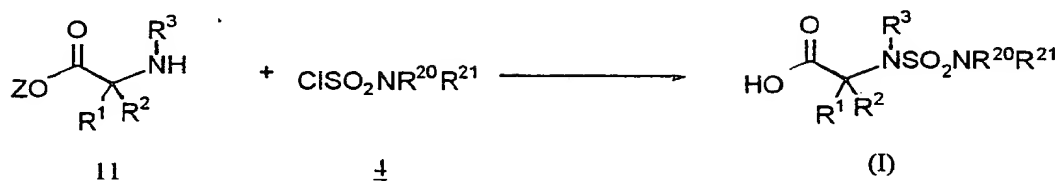
Die Verbindung 9 wird hergestellt, indem die Aminogruppe in einem entsprechenden Sulfamid der Formel 7 mit Di-tert.-butyldicarbonat geschützt wird.

Die Verbindung Ia, in der R³ ein Wasserstoffatom ist, kann in eine entsprechende Verbindung der Formel Ia, in der R³ kein Wasserstoffatom ist, umgewandelt werden, indem das in Schritt 3 (fakultativ) von Schema A beschriebene Verfahren angewendet wird.

Herstellung von Verbindungen der Formel (I)

In den Schemata D und E werden Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der Formel (I) aus Verbindungen der Formel Ia beschrieben.

Verbindungen der Formel (I), in denen R¹⁰ eine Hydroxylgruppe bedeutet, können durch die in Schema D gezeigten Verfahren erzeugt werden.

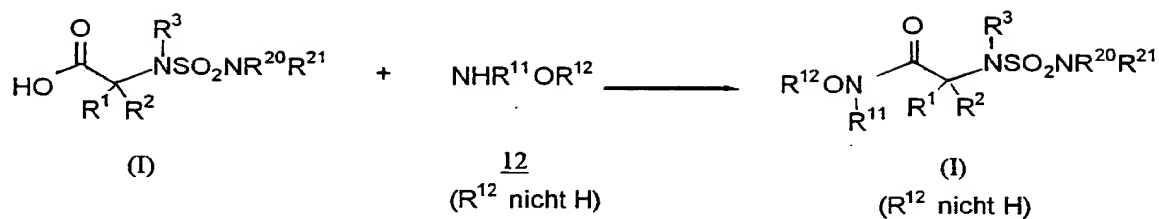
Schritt 1Schritt 1 (alt.)

In Schritt 1 wird eine Verbindung der Formel (I), in der R¹⁰ eine Hydroxylgruppe ist, aus einer entsprechenden Verbindung der Formel Ia durch Hydrolyse der Estergruppe -OR hergestellt. Im allgemeinen erfolgt die Hydrolyse in Gegenwart einer wäßrigen Base (z. B. Natriumhydroxid, Lithiumhydroxid und dergleichen) in einem alkoholischen organischen Lösungsmittel, wie z. B. Methanol, Ethanol und dergleichen. Wenn jedoch die Verbindung Ia optisch aktiv ist und das Kohlenstoffatom, an das R¹ und R² angelagert sind, ein Chiralitätszentrum ist und entweder R¹ oder R² ein Wasserstoffatom ist, wird die Hydrolyse mit wäßrigem Lithiumhydroxid durchgeführt, um zu verhindern, daß an diesem Chiralitätszentrum eine Racemisierung stattfindet. Die Hydrolysereaktion läuft entweder bei Raumtemperatur oder unter Erhitzen ab. Außerdem kann die Hydrolyse, wenn die Verbindung Ia ein säurelabiler Ester, wie z. B. ein tert.-Butylester, ist, in Gegenwart einer Säure (z. B. para-Toluolsulfonsäure, Trifluoressigsäure, trockener Salzsäure und dergleichen) und in einem inerten organischen Lösungsmittel, wie z. B. Methylenchlorid, Benzol und dergleichen, erfolgen.

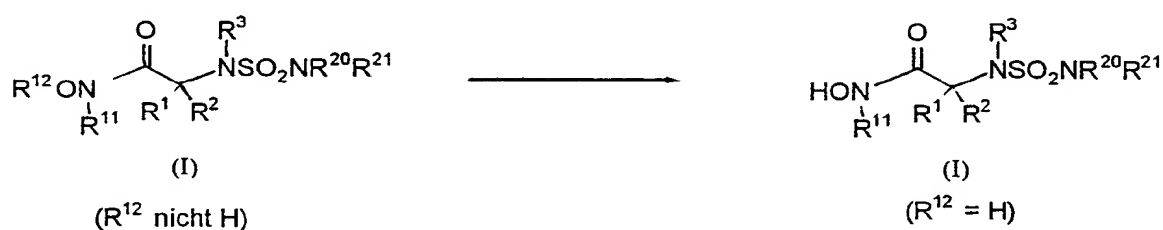
Alternativ kann die Verbindung (I), in der R¹⁰ eine Hydroxylgruppe ist, direkt aus der alpha-Aminosäure 11 (Z = Wasserstoffatom) oder ihrem entsprechenden Salz (Z = Natrium, Ammonium und dergleichen) hergestellt werden, wie in Schritt 1 (alt.) gezeigt. Die Säure 11 oder ihr Salz wird zuerst mit einem geeigneten Lösungsmittel, wie z. B. Trimethylsilylcyanid, solubilisiert und sodann mit einem Sulfamoylchlorid der Formel 4 umgesetzt.

Verbindungen der Formel (I), in denen R¹⁰ einen Rest der Formel -NR¹¹OR¹² bedeutet, wobei R¹¹ und R¹² wie in der Zusammenfassung dem Erfindung definiert sind, werden durch die in Schema E dargestellten Verfahren hergestellt.

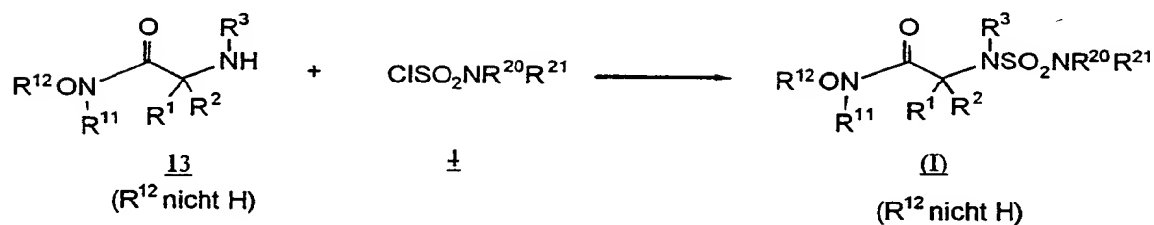
Schritt 1



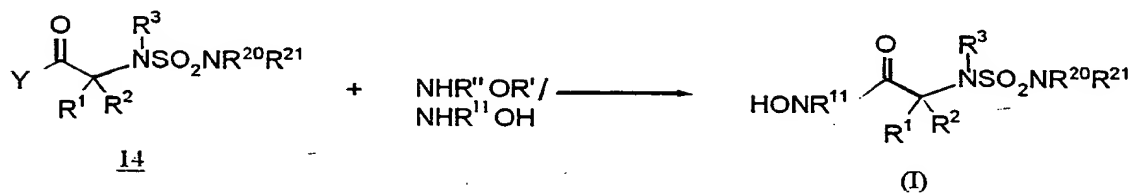
Schritt 2 (fakultativ)



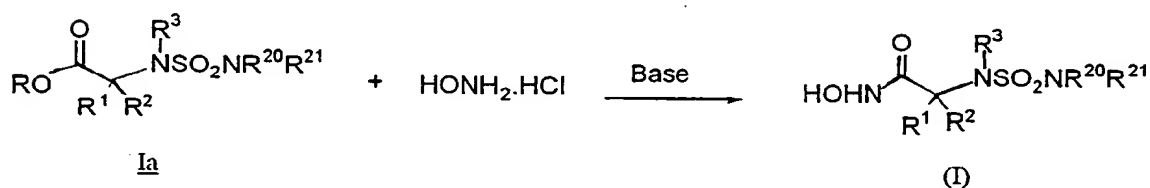
Verfahren (b)



Verfahren (c)



Verfahren (d)



Verfahren (a)

In Schritt 1 wird eine Verbindung der Formel (I), in der R¹¹ und R¹² wie in der Zusammenfassung der Erfindung de-

finiert sind, mit der Ausnahme, daß R^{12} kein Wasserstoffatom ist, hergestellt, indem eine entsprechende Säureverbindung der Formel (I) (wobei R^{10} eine Hydroxylgruppe ist) mit einem N,O-disubstituierten Hydroxylamin (z. B. N,O-Dimethylhydroxylamin und dergleichen) oder einem O-substituierten Hydroxylamin (z. B. O-Benzylhydroxylamin, O-tert.-Butylhydroxylamin und dergleichen) umgesetzt wird. Die Umsetzung erfolgt in Gegenwart eines Kupplungsmittels (z. B. N,N-Dicyclohexylcarbodiimid, N-Ethyl-N'-(3-dimethylaminopropyl)carbodiimid und dergleichen), einer organischen Base (z. B. Dimethylaminopyridin, Triethylamin, Pyridin, N-Methylmorpholin und dergleichen) und gegebenenfalls von Hydroxybenzotriazol. Die Umsetzung wird bei Temperaturen im Bereich von 0 bis 40°C, vorzugsweise bei Raumtemperatur, durchgeführt. Geeignete Lösungsmittel für die Umsetzung sind Methylenchlorid, Dichlorethan, DMF und dergleichen.

In Schritt 2 (fakultativ) wird eine Verbindung der Formel (I), in der R^{12} ein Wasserstoffatom ist, aus der entsprechenden Verbindung der Formel (I), in der R^{12} kein Wasserstoffatom ist, durch Entfernung des R^{12} -Restes hergestellt. Die eingesetzten Reaktionsbedingungen hängen davon ab, welcher R^{12} -Rest vorliegt, wenn z. B. R^{12} eine tert.-Butylgruppe ist, wird die Umsetzung in einem inerten Lösungsmittel, wie z. B. Dichlormethan, in Gegenwart einer Säure (z. B. wasserfreie Salzsäure, Trifluoressigsäure und dergleichen) bei 0 bis 25°C durchgeführt. Wenn R^{12} eine Benzylgruppe ist, sind Hydrierungsbedingungen erforderlich, bei denen ein Metallkatalysator, wie z. B. Palladium, in einem inerten Lösungsmittel, wie z. B. Essigsäureethylester oder Tetrahydrofuran, eingesetzt wird.

Alternativ kann eine Verbindung der Formel (I), wobei R^{11} und R^{12} beide Wasserstoffatome sind, hergestellt werden, indem eine entsprechende Säureverbindung der Formel (I) (wobei R^{10} eine Hydroxylgruppe ist) mit einem O-substituierten Hydroxylamin, wie z. B. O-tert.-Butyldimethylsilylhydroxylamin umgesetzt wird, worauf eine Behandlung mit einer Säure folgt, wie vorstehend beschrieben. Der Fachmann weiß, daß Verbindungen der Formel (I), in denen entweder R^{11} oder R^{12} kein Wasserstoffatom ist, durch andere Verfahren hergestellt werden können, die dem Fachmann bekannt sind, z. B. kann eine Verbindung der Formel (I), in der R^{11} kein Wasserstoffatom ist, hergestellt werden, indem die entsprechende Verbindung der Formel (I), in der R^{11} ein Wasserstoffatom ist, unter den im vorstehenden Schema A beschriebenen Reaktionsbedingungen alkyliert wird.

Verfahren (b)

Eine Verbindung der Formel (I), in der R^{11} wie in der Zusammenfassung der Erfindung definiert ist und R^{12} kein Wasserstoffatom darstellt, kann hergestellt werden, indem ein O-substituiertes oder ein N,O-disubstituiertes N-Hydroxy-2-aminoacetamid der Formel 13 mit einem Sulfamoylchlorid 4 unter den in Schritt 1,2 (alt.) von Schema A beschriebenen Reaktionsbedingungen umgesetzt wird. Die Verbindung 13 wird hergestellt, wie in Verfahren (a) (vorstehend) beschrieben, wobei jedoch eine geeignete orthogonal N-geschützte Aminosäure (z. B. N-CBZ-Glycin oder N-BOC-alpha-Aminoisobuttersäure) anstelle einer Säure der Formel (I) eingesetzt wird, worauf die Entfernung der Schutzgruppe der alpha-Aminogruppe folgt.

Verfahren (c)

Eine Verbindung der Formel (I), in der R^{10} ein Rest der Formel -NR¹¹OH ist, kann auch hergestellt werden, indem ein Acylderivat der Formel 14 wobei Y eine abspaltbare Gruppe (z. B. Chlor, Succinimido und dergleichen) ist, unter Acylierungsbedingungen mit einem geeigneten N,O-bis-geschützten Hydroxylamin oder O-geschützten Hydroxylamin, wie z. B. N,O-Bis(trimethylsilyl)hydroxylamin, N-Methylhydroxylamin oder einer wäßrigen Lösung von Hydroxylamin, umgesetzt wird. Die Umsetzung erfolgt bei Reaktionstemperaturen im Bereich von -30 bis 25°C in einem geeigneten organischen Lösungsmittel, wie z. B. Methylenchlorid, Tetrahydrofuran, tert.-Butanol und dergleichen. Wenn N,O-Bis(trimethylsilyl)-hydroxylamin eingesetzt wird, wird die Verbindung (I), in der R^{10} die Gruppe -NHOH ist, direkt erhalten, da die Trimethylsilylgruppe während der sauren Aufarbeitung oder bei der Zugabe von Methanol zum Reaktionsgemisch gespalten wird.

Das Acylderivat 14 kann aus einer entsprechenden Verbindung der Formel (I), in der R^{10} eine Hydroxylgruppe bedeutet, durch Verfahren hergestellt werden, die dem Fachmann bekannt sind. Z.B. kann die Verbindung 14, in der Y ein Chloratom ist, hergestellt werden, indem die Verbindung (I), in der R^{10} eine Hydroxylgruppe ist, mit einem Chlorierungsmittel, wie z. B. Oxalylchlorid, in einem geeigneten organischen Lösungsmittel, wie z. B. Methylenchlorid, umgesetzt wird.

Verfahren (d)

Eine Verbindung der Formel (I), in der R^{10} die Gruppe -NHOH ist, kann direkt hergestellt werden, indem ein Methyl-2-[(Aminosulfonyl)amino]acetat der Formel Ia, bei dem mindestens einer der Reste R^1 und R^2 ein Wasserstoffatom ist, mit Hydroxylamin durch das Verfahren umgesetzt wird, das in Naruse et al., J. Org. Chem. 59 (1994), 1358, beschrieben wird.

Nutzen, Test und Verabreichung

Nutzen

Die Verbindungen der Formel (I) hemmen Matrix-Metalloproteasen (MMPs) von Säugern, wie z. B. die Stromelysine, Gelatinasen, Matrilysin und Kollagenasen. Die Verbindungen und Zusammensetzungen, die diese Substanzen enthalten, können somit für die Behandlung von Krankheiten bei Säugern verwendet werden, die mit dem durch MMP induzierten exzessiven Abbau von Matrix und Bindegewebe einhergehen, wie z. B. Arthritis (rheumatoide Arthritis und Osteoarthritis), Multiple Sklerose, Krankheiten mit Knochenresorption (wie z. B. Osteoporose), die bei Diabetes auftretende ver-

stärkte Kollagenzerstörung, chronisch-obstruktive Lungenerkrankung, zerebrale Blutung in Zusammenhang mit einem Schlaganfall, Erkrankung des Periodontiums, Ulzeration von Hornhaut und Magen, Ulzeration der Haut, Tumorerkrankung und -metastasierung, Aneurysma-Krankheit und aberrante Gefäßbildung.

Die Verbindungen der Formel (I) hemmen im wesentlichen die Freisetzung des Tumor-Nekrose-Faktors (TNF) aus Zellen und eignen sich somit für die Behandlung von Zuständen, die durch TNF vermittelt werden, z. B. Entzündung, Fieber, Herz-Kreislauf-Effekte, Hämorrhagie, Koagulation und Akute-Phase-Antwort, Kachexie und Anorexie, akute Infektionen, Schockzustände, Restenose, Graft-versus-Host-Reaktionen und Autoimmunkrankheiten. Verbindungen der vorliegenden Erfindung können auch die Freisetzung von TNF hemmen, ohne die MMPs signifikant zu hemmen.

Die Verbindungen der vorliegenden Erfindung können somit für die Behandlung von verschiedenen Krankheitszuständen eingesetzt werden, z. B. rheumatoider Arthritis, Multipler Sklerose, Erkrankung des Gefäßsystems, Typ II-Diabetes, HIV, Kachexie, Psoriasis, Allergie, Hepatitis, entzündlicher Darmerkrankung und Krebs.

Test

Die Fähigkeit der Verbindungen der Formel (I), die Aktivität von Matrix-Metalloproteasen zu hemmen, z. B. die Aktivität von Kollagenase-1, -2 und -3, Stromelysin-1, Genatinasen A und B, Matrilysin und menschlicher Metalloelastase, kann durch verschiedene in vitro-Tests gezeigt werden, die dem Fachmann bekannt sind, hierzu zählt z. B. der Test, der im "MPP Enzymatic Assay" in FEBS 296 (1992), 263, beschrieben wird, oder Modifikationen davon, die ausführlich in Beispiel 32 beschrieben werden. Sie kann auch durch den Interleukin-1-stimulierten Knorpelimplantat-Test und den Knorpelstückchen-Implantationstest getestet werden, die ausführlich in den Beispielen 33 und 34 beschrieben werden.

Die Fähigkeit der Verbindungen der Formel (I), die Freisetzung von TNF zu hemmen, kann durch einen in vitro-Test, z. B. den TNF Monomac 6-Test, und durch in vivo-Tests getestet werden, z. B. den LPS-induzierten TNF-Freisetzungstest und den TNF-Rezeptor-Shedding-Immuntest, die in den Beispielen 35, 36 und 37 ausführlicher beschrieben werden.

Verabreichung und Arzneimittel

Im allgemeinen werden die Verbindungen der vorliegenden Erfindung in einer therapeutisch wirksamen Menge verabreicht, wobei ein beliebiges Verfahren verwendet werden kann, das normalerweise zur Verabreichung von Mitteln eingesetzt wird, die einem ähnlichen Zweck dienen. Die tatsächliche Menge der erfindungsgemäßen Verbindung, d. h. des Wirkstoffs, hängt von zahlreichen Faktoren ab, wie z. B. der Schwere der Erkrankung, die behandelt werden soll, dem Alter und dem relativen Gesundheitszustand des Patienten, der Stärke der verwendeten Verbindung, dem Verabreichungsweg und der Verabreichungsform und anderen Faktoren. Der Arzneistoff kann öfters als einmal pro Tag, vorzugsweise einmal oder zweimal pro Tag, verabreicht werden.

Therapeutisch wirksame Mengen der Verbindungen der Formel I können im Bereich von etwa 0,05 bis 35 mg pro kg Körpergewicht des Empfängers pro Tag liegen; vorzugsweise betragen sie etwa 0,3 bis 20 mg/kg/Tag. Somit liegt der Dosisbereich für die Verabreichung an eine Person von 70 kg am stärksten bevorzugt bei etwa 21 mg bis 1,4 g pro Tag.

Im allgemeinen werden die Verbindungen der vorliegenden Erfindung als Arzneimittel auf einem der folgenden Wege verabreicht: durch eine orale, systemische (z. B. transdermale, intranasale oder durch Suppositorien), oder parenterale (z. B. intramuskuläre, intravenöse oder subkutane) Verabreichung. Die bevorzugte Verabreichungsart ist oral, wobei eine übliche Vorschrift zur täglichen Dosierung eingesetzt wird, die dem Zustand des Patienten angepaßt werden kann. Die Mittel können in Form von Tabletten, Pillen, Kapseln, halbfesten Stoffen, Pulvern, langzeitwirkenden Formulierungen, Lösungen, Suspensionen, Elixieren, Aerosolen oder beliebigen anderen Zusammensetzungen vorliegen.

Die Wahl der Formulierung hängt von verschiedenen Faktoren ab, z. B. von der Verabreichungsart des Arzneistoffs (z. B. sind für eine orale Verabreichung Formulierungen in Form von Tabletten, Pillen oder Kapseln bevorzugt) und der Bioverfügbarkeit der Arzneistoffsubstanz. Kürzlich wurden pharmazeutische Formulierungen speziell für Arzneistoffe entwickelt, die eine geringe Bioverfügbarkeit zeigen, wobei das Prinzip genutzt wird, daß die Bioverfügbarkeit gesteigert werden kann, indem die Oberfläche vergrößert wird, d. h. die Partikelgröße verkleinert wird. Z.B. beschreibt das US-Patent Nr. 4 107 288 eine pharmazeutische Formulierung mit Partikeln in der Größe im Bereich von 10 bis 1000 nm, wobei der Wirkstoff auf einer vernetzten Matrix von Makromolekülen liegt. In US-Patent Nr. 5 145 684 wird die Herstellung einer pharmazeutischen Formulierung beschrieben, wobei die Arzneistoffsubstanz in Gegenwart eines Oberflächenmodifizierungsmittels zu Nanopartikeln (durchschnittliche Partikelgröße 400 nm) pulverisiert wird und anschließend in einem flüssigen Medium dispergiert wird, wodurch eine pharmazeutische Formulierung erhalten wird, die eine bemerkenswert hohe Bioverfügbarkeit aufweist.

Die Mittel enthalten im allgemeinen eine Verbindung der Formel (I) in Kombination mit mindestens einem pharmazeutisch verträglichen Excipienten. Verträgliche Excipienten sind nicht-toxisch, erleichtern die Verabreichung und wirken nicht störend auf den therapeutischen Nutzen der Verbindung der Formel (I). Ein solcher Excipient kann ein beliebiger flüssiger, fester, halbfester oder, im Fall eines Aerosolmittels, gasförmiger Excipient sein, der einem Fachmann im allgemeinen verfügbar ist.

Feste pharmazeutische Excipienten umfassen Stärke, Cellulose, Talcum, Glucose, Lactose, Saccharose, Gelatine, Malz, Reis, Mehl, Kieselgel, Magnesiumstearat, Natriumstearat, Glycerinmonostearat, Natriumchlorid, Magermilchpulver und dergleichen. Flüssige und halbfeste Excipienten können ausgewählt werden aus Glycerin, Propylenglykol, Wasser, Ethanol und verschiedenen Ölen, umfassend Öle aus Petroleum, Öle tierischen, pflanzlichen oder synthetischen Ursprungs, z. B. Erdnußöl, Sojaöl, Mineralöl, Sesamöl usw. Bevorzugte flüssige Träger, insbesondere für injizierbare Lösungen, umfassen Wasser, Kochsalzlösung, wäßrige Dextrose und Glykole.

Komprimierte Gase können eingesetzt werden, um eine erfindungsgemäße Verbindung in Aerosolform zu dispergieren. Inerte Gase, die für diesen Zweck geeignet sind, sind Stickstoff, Kohlendioxid usw.

Andere geeignete pharmazeutische Excipienten und ihre Formulierungen werden in Remington's Pharmaceutical Science, Hrsg. E. W. Martin (Mack Publishing Company, 18. Aufl., 1990), beschrieben.

Die Menge der Verbindung in einer Formulierung kann in dem ganzen Bereich variieren, der vom Fachmann eingesetzt wird. Typischerweise enthält die Formulierung, bezogen auf Gewichtsprozent (Gew.-%), etwa 0.01 bis 99.99 Gew.-% einer Verbindung der Formel I, bezogen auf die gesamte Formulierung, wobei ein oder mehrere geeignete pharmazeutische Excipienten den Rest ausmachen. Vorzugsweise liegt die Verbindung in einem Spiegel von etwa 1 bis 80 Gew.-% vor. Repräsentative pharmazeutische Formulierungen, die eine Verbindung der Formel I enthalten, werden in Beispiel 30 beschrieben.

Beispiele

Die folgenden Verfahren und Beispiele sind dargestellt, um dem Fachmann ein besseres Verständnis zu vermitteln und die Durchführung der Erfindung zu ermöglichen. Sie sollen lediglich der Erläuterung und Darstellung der Erfindung dienen und den Umfang der Erfindung in keiner Weise einschränken.

Abkürzungen, die in den Beispielen benutzt werden, sind folgendermaßen definiert: "HCl" steht für Salzsäure, "DMF" für Dimethylformamid, "NaOH" für Natriumhydroxid, "DMSO" für Dimethylsulfoxid, "MgSO₄" für Magnesiumsulfat, "RT" für Raumtemperatur, "PTLC" für präparative Dünnschichtchromatographie, "SiO₂" für Kieselgel, "EtOAc" für Essigsäureethylester, "APMA" für Aminophenylquecksilberacetat, "IL-1" für Interleukin-1 und "RPMI" für Roswell Park Memorial Institute.

Synthesebeispiele

Beispiel 1

Synthese von Ethyl-2-[benzyl(morpholin-4-sulfonyl-amino)]acetat

Schritt 1

Eine Lösung von Triethylamin (2,0 ml, 14,4 mMol) und N-Benzylglycineethylester (2,25 ml, 12,0 mMol) in Methylenchlorid (5 ml) wurde zu einer Lösung von Sulfurylchlorid (0,96 ml, 12,0 mMol) in Methylenchlorid (30 ml) bei -78°C zugefügt. Das Reaktionsgemisch wurde vier Stunden bei -78°C gerührt und anschließend eingeeengt. Ether (75 ml) wurde zugegeben und der resultierende Niederschlag abfiltriert. Die organische Schicht wurde mit 1 M HCl und Kochsalzlösung gewaschen, über MgSO₄ getrocknet und in vacuo eingeeengt, wodurch Ethyl-2-[benzyl(chlorsulfonyl)amino]acetat als farbloses Öl erhalten wurde (69%).

Schritt 2

Eine Lösung von Morpholin (1,05 ml, 12 mMol) und Triethylamin (1,84 ml, 12 mMol) in Methylenchlorid (10 ml) wurde zu einer Lösung von Ethyl-2-[benzyl(chlorsulfonyl)amino]acetat (2,3 g, 8,3 mMol) [hergestellt wie im vorstehenden Schritt 1 beschrieben] in Methylenchlorid (30 ml) bei 0°C zugegeben. Das Reaktionsgemisch ließ man langsam auf Raumtemperatur kommen, sodann wurde nach sechs Stunden 1 M HCl zugegeben. Das Produkt wurde mit Methylenchlorid extrahiert, mit Kochsalzlösung gewaschen und über MgSO₄ getrocknet. Die organischen Anteile wurden in vacuo entfernt und das Rohprodukt chromatographiert (PTLC, SiO₂, 25% Essigsäureethylester/Hexan), wodurch Ethyl-2-[benzyl(morpholin-4-sulfonyl)amino]acetat als farbloses Öl erhalten wurde (6%).

Bei Anwendung des Verfahrens, das im vorstehenden Beispiel 1 beschrieben wird, wobei jedoch Morpholin ersetzt wurde durch

4-Methoxypiperidin;

Benzylmethylamin; und

4-Phenoxypiperidin, wurde

Ethyl-2-[benzyl(4-methoxypiperidin-1-sulfonyl)amino]acetat (über Methylierung des entsprechenden 4-Hydroxypiperidin-Analogs);

Ethyl-2-[benzyl(benzylmethylaminosulfonyl)amino]acetat; bzw.

Ethyl-2-[benzyl(4-phenoxy)piperidin-1-sulfonyl]amino]acetat erhalten.

Beispiel 2

Synthese von Methyl-2-(R)-{[4-(5-chlorpyridin-2-yloxy)piperidin-1-sulfonyl]amino}-3-methylbutyrat

Schritt 1

Chlorsulfonsäure (0,23 ml, 3,46 mMol) wurde zu einer Lösung von (D)-Valinmethylester (1,36 g, 10,37 mMol) in Methylenchlorid (9 ml) bei 0°C zugegeben, sodann ließ man das Reaktionsgemisch auf RT kommen. Nach 1,5 Stunden wurde das Lösungsmittel in vacuo entfernt und der resultierende Feststoff in Benzol (10 ml) aufgeschlämmt. Phosphor-pentachlorid (0,72 g, 3,46 mMol) wurde zugefügt und das Reaktionsgemisch unter Rückfluß erhitzt. Nach 45 Minuten wurde das Lösungsmittel verdampft und das Rohprodukt mit Ether (75 ml) versetzt. Der Feststoff wurde filtriert und das Filtrat eingeeengt, wodurch (D)-Valinsulfamoylchloridmethylester als farbloses Öl erhalten wurde (87%).

Schritt 2

(D)-Valinsulfamoylchloridmethylester (1,3 g, 5,6 mMol) [hergestellt wie im vorstehenden Schritt 1 beschrieben]

wurde zu einer Lösung von 4-(5-Chlorpyridin-2-yloxy)piperidin (1,2 g, 5,6 mMol) und Triethylamin (3,21 ml, 22,5 mMol) in Tetrahydrofuran (50 ml) bei -78°C zugegeben. Nach zwei Stunden wurde das Reaktionsgemisch mit Essigsäureethylester verdünnt und sodann mit 0,5 M Ammoniumchlorid gequenchet. Die organische Schicht wurde mit Kochsalzlösung gewaschen, über MgSO₄ getrocknet und in vacuo eingeeengt, wodurch Methyl-2-(R)-[4-(5-chlorpyridin-2-yloxy)piperidin-1-sulfonyl]amino-3-methylbutyrat als hellgelbes Öl erhalten wurde (75%).

Bei Anwendung des vorstehend beschriebenen Verfahrens, wobei jedoch 4-(5-Chlorpyridin-2-yloxy)piperidin ersetzt wurde durch:

4-(4-Chlorphenoxy)piperidin;

4-(4-Fluorphenoxy)piperidin;

4-(4-Chlorphenyl)piperazin;

4-[(4-Benzoyloxy)phenyl]piperazin;

4-(5-Chlorpyridin-2-yl)piperazin;

4-(2-Phenylbenzoxazol-5-yl)piperazin;

4-[(4-Chlorbenzylaminocarbonyl)methyl]piperidin; und

4-(4-Phenylimidazol-2-yl)piperidin wurde

Methyl-2-(R)-[4-(4-chlorphenoxy)piperidin-1-sulfonyl]amino-3-methylbutyrat;

Methyl-2-(R)-[4-(4-fluorphenoxy)piperidin-1-sulfonyl]amino-3-methylbutyrat

Methyl-2-(R)-[4-(4-chlorphenyl)piperazin-1-sulfonyl]amino-3-methylbutyrat;

Methyl-2-(R)-[4-(4-Benzoyloxyphenyl)piperazin-1-sulfonyl]amino-3-methylbutyrat;

Methyl-2-(R)-[4-(5-chlorpyridin-2-yl)piperazin-1-sulfonyl]amino-3-methylbutyrat;

Methyl-2-(R)-[4-(2-phenylbenzoxazol-5-yl)piperazin-1-sulfonyl]amino-3-methylbutyrat;

Methyl-2-(R)-[4-(4-chlorbenzylaminocarbonyl)methyl]piperidin-1-sulfonyl]amino-3-methylbutyrat; bzw.

Methyl-2-(R)-[4-(4-phenylimidazol-2-yl)piperidin-1-sulfonyl]amino-3-methylbutyrat

erhalten.

Beispiel 3

Synthese von Methyl-1-[4-(4-chlorphenyl)piperazin-1-sulfonyl]piperidin-2-(RS)-carboxylat

Schritt 1

Chlorsulfonsäure (3,0 ml, 44,0 mMol) wurde tropfenweise zu einer Lösung von 4-(4-Chlorphenyl)piperazin (7,12 g, 44,0 mMol) und Triethylamin (12,26 ml, 88,0 mMol) in Methylenchlorid (50 ml) bei 0°C zugegeben. Das Reaktionsgemisch wurde über Nacht bei RT gerührt und anschließend in vacuo eingeeengt. Der Rückstand wurde mit Ether gewaschen, unter Hochvakuum 10 Minuten getrocknet und anschließend in Benzol (80 ml) gelöst. Phosphorpentachlorid (9,24 g, 44,0 mMol) wurde zugegeben und das Reaktionsgemisch eine Stunde unter Rückfluß erhitzt. Das Reaktionsgemisch wurde mit Essigsäureethylester (250 ml) verdünnt und die organische Schicht mit 5% Citronensäure, gesätt. Natriumbicarbonat und Kochsalzlösung gewaschen und über MgSO₄ getrocknet. Das Lösungsmittel wurde in vacuo verdampft und der Rückstand fünf Minuten in Ether gekocht. Durch Abfiltration des festen Materials wurde 4-(4-Chlorphenyl)piperazinsulfamoylchlorid als hellbrauner Feststoff erhalten (40%), F. 170,5–172,0°C.

Schritt 2

Triethylamin (0,59 ml, 4,22 mMol) wurde tropfenweise zu einem Gemisch aus 4-(4-Chlorphenyl)piperazinsulfamoylchlorid (0,56 g, 1,9 mMol) [hergestellt wie im vorstehenden Schritt 1 beschrieben] und Methylpiperidin-2-(RS)-carboxylat-HCl-Salz (0,38 g, 2,11 mMol) in Tetrahydrofuran (15 ml) zugegeben und das Reaktionsgemisch unter Rückfluß erhitzt. Nach 19 Stunden wurden weitere Mengen von Methylpiperidin-2-carboxylat-HCl-Salz (189 mg) und Triethylamin (0,15 ml) zugegeben und das Erhitzen fortgesetzt. Nach fünf Stunden wurde das Reaktionsgemisch abgekühlt, mit Methylenchlorid (40 ml) verdünnt und mit 10% Citronensäure, Wasser und Kochsalzlösung gewaschen und über MgSO₄ getrocknet. Die organischen Anteile wurden in vacuo entfernt und der Rückstand chromatographiert (SiO₂, 10 bis 35% Essigsäureethylester/Hexan), wodurch Methyl-1-[4-(4-chlorphenyl)piperazin-1-sulfonyl]piperidin-2-(RS)-carboxylat als farbloser glasartiger Stoff erhalten wurde (21%).

1. Bei Anwendung des vorstehend in Schritt 2 beschriebenen Verfahrens, wobei jedoch 4-(4-Chlorphenyl)piperazin ersetzt wurde durch:

4-Phenoxy-piperidin; und

4-Phenylthio-piperidin, wurde

Methyl-1-[4-phenoxy-piperidin-1-sulfonyl]piperidin-2-(RS)-carboxylat; bzw.

Methyl-1-[4-phenylthio-piperidin-1-sulfonyl]piperidin-2-(RS)-carboxylat erhalten.

2. Bei Anwendung des vorstehend in Beispiel 3 beschriebenen Verfahrens, wobei jedoch 4-(4-Chlorphenyl)piperazin ersetzt wurde durch

4-(Pyridin-4-ylthio)piperidin; und

4-(4-Chlorbenzoyl)piperidin; und

Methylpiperidin-2-(RS)-carboxylat-HCl-Salz ersetzt wurde durch Methylpiperidin-2-(R)-carboxylat-HCl-Salz, wurde

Methyl-1-[4-(pyridin-4-ylthio)piperidin-1-sulfonyl]piperidin-2-(R)-carboxylat; bzw.

Methyl-1-[4-(4-chlorbenzoyl)piperidin-1-sulfonyl]piperidin-2-(R)-carboxylat erhalten.

3. Bei Anwendung des vorstehend in Beispiel 3 beschriebenen Verfahrens, wobei jedoch 4-(4-Chlorphenyl)piperazin

zin durch 4-(5-Chlorpyridin-2-yl)piperazin und das Methylpiperidin-2-(RS)-carboxylat-HCl-Salz durch das Methyl-2-(RS)-amino-4-phenylbutyrat-HCl-Salz ersetzt wurde, wurde Methyl-2-(RS)-[4-(5-chlorpyridin-2-yl)piperazin-1-sulfonylamino]-4-phenylbutyrat erhalten.

Beispiel 4

Synthese von tert.-Butyl-2-(R)-{methyl-[4-(4-chlorbenzoyl)-piperidin-1-sulfonylamino]-3-methylbutyrat

Schritt 1

N,N-Dimethylformamid-di-tert.-butylacetal (134 mg, 0,66 mMol) wurde zu einer Lösung von 2-(R)-{[4-(4-Chlorbenzoyl)piperidin-1-sulfonylamino]-3-methylbuttersäure (90 mg, 0,22 mMol) in Toluol (2,5 ml) bei 90°C zugegeben. Der Reaktionsansatz wurde drei Stunden gerührt und sodann eingengt, wodurch tert.-Butyl-2-(R)-{[4-(4-chlorbenzoyl)piperidin-1-sulfonylamino]-3-methylbuttersäure erhalten wurde, die ohne weitere Reinigung im nächsten Schritt eingesetzt wurde.

Schritt 2

Wasserfreies Kaliumcarbonat (152 mg, 1,1 mMol) und Methyljodid (0,034 ml, 0,5 mMol) wurden zu einer Lösung von tert.-Butyl-2-(R)-{[4-(4-chlorbenzoyl)piperidin-1-sulfonylamino]-3-methylbutyrat (100 mg, 0,22 mMol) in DMF (1,5 ml) bei RT zugegeben. Nach drei Stunden wurde das Reaktionsgemisch mit Essigsäureethylester (30 ml) verdünnt und anschließend mit 0,1 M HCl und Kochsalzlösung gewaschen und über MgSO₄ getrocknet. Das Lösungsmittel wurde in vacuo entfernt und der Rückstand chromatographiert (PTLC, SiO₂, 25% Essigsäureethylester/Hexan), wodurch tert.-Butyl-2-(R)-{methyl-[4-(4-chlorbenzoyl)piperidin-1-sulfonylamino]-3-methylbutyrat als farbloses Öl erhalten wurde (63%).

Bei Anwendung des vorstehend im Beispiel, Schritt 2, beschriebenen Verfahrens, wobei jedoch tert.-Butyl-2-(R)-{[4-(4-chlorbenzoyl)piperidin-1-sulfonylamino]-3-methylbutyrat durch Methyl-2-(RS)-[4-(5-chlorpyridin-2-yl)piperazin-1-sulfonylamino]-4-phenylbutyrat (hergestellt, wie im vorstehenden Beispiel 3 beschrieben) ersetzt wurde, wurde Methyl-2-(RS)-{methyl-[4-(5-chlorpyridin-2-yl)piperazin-1-sulfonylamino]-4-phenylbutyrat erhalten.

Beispiel 5

Synthese von Methyl-2-(R)-{(pyridin-3-ylmethyl)-[4-(4-bromphenyl)piperidin-1-sulfonylamino]-3-methylbutyrat

Tri-n-butylphosphin (0,37 ml, 1,5 mMol) wurde zu einer Lösung von Methyl-2-(R)-{[4-(4-bromphenyl)piperidin-1-sulfonylamino]-3-methylbutyrat (560 mg, 1,25 mMol), 3-Pyridylcarbinol (0,15 ml, 1,5 mMol) und 1,1'-(Azodicarboxyl)piperidin (377 mg, 1,5 mMol) in Benzol (30 ml) zugegeben. Nach Rühren bei RT 48 Stunden wurde das Reaktionsgemisch eingengt und der Rückstand in Ether (60 ml) digeriert. Nach Abfiltration der Feststoffe wurde die Etherschicht in vacuo eingengt und der Rückstand chromatographiert (SiO₂, 40% Essigsäureethylester/Hexan), wodurch Methyl-2-(R)-{(pyridin-3-ylmethyl)-[4-(4-bromphenyl)piperidin-1-sulfonylamino]-3-methylbutyrat als farbloses Öl erhalten wurde (41%).

Bei Anwendung des vorstehend im Beispiel 5 beschriebenen Verfahrens, wobei jedoch 3-Pyridylcarbinol durch 3-(3-Pyridyl)propanol ersetzt wurde, wurde Methyl-2-(R)-{3-(pyridin-3-yl)propyl-[4-(4-bromphenyl)piperidin-1-sulfonylamino]-3-methylbutyrat erhalten.

Beispiel 6

Synthese von Methyl-2-(R)-[benzyl-(benzylmethylaminosulfonylamino)-3-methylbutyrat

Schritt 1

Eine Lösung von (D)-N-Benzylvalinmethylester (1,5 g, 6,78 mMol) und Triethylamin (1,13 ml, 8,14 mMol) in Ether (25 ml) wurde zu einer Lösung von Methylaminosulfonylchlorid (0,97 g, 7,5 mMol) [hergestellt, wie in Kloek, J. A., und Leschinsky, K. L., J. Org. Chem. 46 (1976), 4028, beschrieben] in Ether (25 ml) bei RT zugegeben. Nach sechs Stunden wurde der Reaktionsansatz mit 1 M HCl gequench und das Produkt mit Ether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit Kochsalzlösung gewaschen, über MgSO₄ getrocknet und in vacuo eingengt, wodurch Methyl-2-(R)-[benzyl(methylaminosulfonylamino)-3-methylbutyrat als farbloses Öl erhalten wurde (86%).

Schritt 2

Benzyljodid (280 mg, 1,28 mMol) und wasserfreies Kaliumcarbonat (440 mg, 3,2 mMol) wurden zu einer Lösung von Methyl-2-(R)-[benzyl(methylaminosulfonylamino)-3-methylbutyrat (200 mg, 0,64 mMol) [hergestellt wie in Schritt 1, vorstehend, beschrieben] in DMF (3 ml) bei RT zugegeben. Nach 96 Stunden wurde 1 M HCl zugefügt und das Produkt mit Essigsäureethylester extrahiert. Die organische Schicht wurde mit verdünntem Natriumthiosulfat und Kochsalzlösung gewaschen und über MgSO₄ getrocknet. Die organischen Anteile wurden in vacuo entfernt und der Rückstand chromatographiert (PTLC, SiO₂, 20% Essigsäureethylester/Hexan), wodurch Methyl-2-(R)-[benzyl(benzylmethylaminosulfonylamino)-3-methylbutyrat als farbloses Öl erhalten wurde (60%).

Beispiel 7

Synthese von Methyl-2-(R)-{[4-(4-chlorphenyl)piperazin-1-sulfonyl]amino}propionat

Schritt 1

Ein Gemisch aus 4-(4-Chlorphenyl)piperazin (6,63 g, 33,7 mMol) und Sulfamid (3,89 g, 40,5 mMol) in Wasser (10 ml) wurde auf 120°C erhitzt. Nach 96 Stunden wurde das Reaktionsgemisch auf RT gekühlt und mit Essigsäureethylester (100 ml) verdünnt. Sodann wurde Wasser (100 ml) zugefügt und das Reaktionsgemisch mehrere Minuten kräftig gerührt. Der Niederschlag wurde abfiltriert, wodurch [4-(4-Chlorphenyl)piperazin-1-sulfonyl]amin als weißes Pulver erhalten wurde (59%), F. 218,0–220,0°C.

Schritt 2

Eine Lösung von Kalium-tert.-butoxid (0,87 ml, 1 M, in Tetrahydrofuran) wurde zu einer Lösung von [4-(4-Chlorphenyl)piperazin-1-sulfonyl]amin (200 mg, 0,73 mMol) [hergestellt, wie in Schritt 1, vorstehend, beschrieben] in Tetrahydrofuran (10 ml) bei –60°C zugegeben. Nach 10 Minuten wurde eine Lösung des Triflat-Derivates von Methyl-(S)-lactat (604 mg, 2,56 mMol) in Tetrahydrofuran (3 ml) zugefügt, sodann ließ man das Reaktionsgemisch in 30 Minuten auf –30°C erwärmen. Das Reaktionsgemisch wurde mit gesättigtem Ammoniumchlorid gequench und das Produkt mit Essigsäureethylester extrahiert. Das Lösungsmittel wurde in vacuo entfernt und der Rückstand chromatographiert (SiO₂, 30% Essigsäureethylester/Hexan), wodurch Methyl-2-(R)-{[4-(4-chlorphenyl)piperazin-1-sulfonyl]amino}propionat als farbloses Öl erhalten wurde (66%).

Bei Anwendung des vorstehend im Beispiel 7, Schritt 2, beschriebenen Verfahrens, wobei jedoch Kalium-tert.-butoxid und [4-(4-Chlorphenyl)piperazin-1-sulfonyl]amin durch tert.-Butylchloracetat und 5-(Biphenyl-4-ylmethyl)-1,1-dioxo-1,2,5-thiadiazolidin ersetzt wurden, wurde tert.-Butyl-5-(biphenyl-4-ylmethyl)-1,1-dioxo-1,2,5-thiadiazolidin-2-acetat erhalten.

Beispiel 8

Synthese von 2-(R)-{[4-(4-Chlorphenyl)piperazin-1-sulfonyl]amino}-3-phenylpropionsäure

Schritt 1

Di-tert.-butyldicarbonat (2,85 g, 13 mMol) und 4-Dimethylaminopyridin (90 mg, 0,7 mMol) wurden zu einer Lösung von [4-(4-Chlorphenyl)piperazin-1-sulfonyl]amin (3,0 g, 15,2 mMol) in Tetrahydrofuran (60 ml) bei RT zugegeben. Nach 12 Stunden wurde das Reaktionsgemisch eingeeengt und der Rückstand chromatographiert (SiO₂, 25% Essigsäureethylester/Hexan), wodurch N-tert.-Butoxycarbonyl-[4-(4-Chlorphenyl)piperazin-1-sulfonyl]amin als weißes Pulver erhalten wurde (55%).

Schritt 2

Diethylazodicarboxylat (0,35 ml, 2,24 mMol) wurde zu einer Lösung von Triphenylphosphin (586 mg, 2,24 mMol) in Tetrahydrofuran (20 ml) bei 78°C zugegeben und das Reaktionsgemisch fünf Minuten gerührt. Sodann wurde tert.-Butyl-3-(L)-phenyllactat (800 mg, 2,13 mMol) zugefügt und das Rühren weitere fünf Minuten fortgesetzt. Eine Lösung von N-tert.-Butoxycarbonyl-[4-(4-chlorphenyl)piperazin-1-sulfonyl]amin (757 mg, 3,41 mMol) [hergestellt, wie im vorstehenden Schritt 1 beschrieben] in Tetrahydrofuran (5 ml) wurde mit einer Spritze zugegeben. Das Reaktionsgemisch wurde über Nacht bei RT gerührt und anschließend in vacuo eingeeengt. Der Rückstand wurde chromatographiert (SiO₂, 14% Essigsäureethylester/Hexan), wodurch tert.-Butyl-2-(R)-{tert.-butoxycarbonyl-[4-(4-chlorphenyl)piperazin-1-sulfonyl]amino}-3-phenylpropionat als hellgelbes Öl erhalten wurde (88%).

Schritt 3

Eine Lösung von tert.-Butyl-2-(R)-{tert.-butoxycarbonyl-[4-(4-chlorphenyl)piperazin-1-sulfonyl]amino}-3-phenylpropionat (579 mg, 1,15 mMol) [hergestellt, wie im vorstehenden Schritt 2 beschrieben] in Methylenchlorid (20 ml) wurde mit trockenem Salzsäuregas bei 0°C gesättigt. Das Reaktionsgefäß wurde versiegelt und das Reaktionsgemisch bei RT gerührt. Nach 72 Stunden wurde das Reaktionsgemisch mit Stickstoff ventiliert und anschließend in vacuo eingeeengt. Der Rückstand wurde mit Methylenchlorid behandelt und das Produkt abfiltriert, wodurch 2-(R)-{[4-(4-Chlorphenyl)piperazin-1-sulfonyl]amino}-3-phenylpropionsäure als weißer Feststoff erhalten wurde (74%), F. 176,0–178,0°C.

Bei Anwendung des vorstehend im Beispiel 8, Schritt 3, beschriebenen Verfahrens, wobei jedoch tert.-Butyl-5-(biphenyl-4-ylmethyl)-1,1-dioxo-1,2,5-thiadiazolidin-2-acetat (hergestellt, wie in Beispiel 7, Schritt 2, beschrieben) eingesetzt wurde, wurde 5-(Biphenyl-4-ylmethyl)-1,1-dioxo-1,2,5-thiadiazolidin-2-acetat erhalten.

Beispiel 9

Synthese von 2-(R)-{[4-(4-Chlorphenoxy)piperidin-1-sulfonyl]amino}-3-methylbuttersäure

Trimethylsilylcyano (1,6 ml, 12,6 mMol) wurde zu einer Suspension von (D)-Valin (0,89 g, 7,6 mMol) in Acetonitril zugegeben und das Reaktionsgemisch unter Rückfluß behandelt. Nach 20 Minuten wurde das Reaktionsgemisch homo-

gen. 4-(4-Chlorphenoxy)piperidinsulfamoylchlorid (1,4 g, 4,5 mMol) [hergestellt, wie in Beispiel 3, Schritt 1, beschrieben, wobei 4-(4-Chlorphenyl)piperazin durch 4-(4-Chlorphenoxy)piperidin ersetzt wurde] wurde zugegeben und das Reaktionsgemisch über Nacht unter Rückfluß gerührt. Nach Einengen wurde Methanol (25 ml) zugefügt und das Reaktionsgemisch 30 Minuten gerührt. Die organische Schicht wurde verdampft und der Rückstand chromatographiert (SiO₂, 1,5% Methanol/Methylenchlorid), wodurch 2-(R)-{[4-(4-Chlorphenoxy)piperidin-1-sulfonylamino]-3-methylbuttersäure als farbloses Öl erhalten wurde (78%).

1. Bei Anwendung des vorstehend beschriebenen Verfahrens, wobei jedoch (D)-Valin und 4-(4-Chlorphenoxy)piperidinsulfamoylchlorid durch H-(D)-Lysin-Cbz-OH bzw. 4-(4-Chlorphenyl)piperazin-sulfamoylchlorid [hergestellt, wie in Beispiel 3, Schritt 1, beschrieben] ersetzt wurden, wurde 6-(Benzyloxycarbonyl)amino-2-(R)-{[4-(4-chlorphenyl)piperazin-1-sulfonylamino]hexansäure erhalten.
2. Bei Anwendung des vorstehend beschriebenen Verfahrens, wobei jedoch (D)-Valin und 4-(4-Chlorphenoxy)piperidinsulfamoylchlorid durch 4-Aminopiperidin-4-carbonsäure-bis-HCl-Salz bzw. 4-(4-Chlorbenzoyl)piperidinsulfamoylchlorid ersetzt wurden, wobei 5 Äquiv. von Trimethylsilylcyanid eingesetzt wurden und anschließend das rohe Reaktionsgemisch mit Boc-Anhydrid in Gegenwart von Natriumhydroxid gequenchet wurde, wurde 1-tert.-Butoxycarbonyl-4-{[4-(4-chlorbenzoyl)piperidin-1-sulfonylamino]piperidin-4-carbonsäure erhalten.

Beispiel 10

Synthese von N-Hydroxy-1-[4-(4-chlorbenzoyl)piperidin-1-sulfonyl]piperidin-2-(R)-carboxamid

Schritt 1

O-tert.-Butylhydroxylamin-Hydrochlorid (127 mg, 1,01 mMol), 1-(3-Dimethylaminopropyl)-3-ethylcarbodiimid-Hydrochlorid (129 mg, 0,67 mMol), N,N-Dimethylaminopyridin (41 mg, 0,34 mMol), und N-Methylmorpholin (0,15 ml, 1,3 mMol) wurden zu einer Lösung von 1-[4-(4-Chlorbenzoyl)piperidin-1-sulfonyl]piperidin-2-(R)-carbonsäure (140 mg, 0,34 mMol) [hergestellt, wie in Beispiel 9 beschrieben, wobei jedoch D-Valin und 4-(4-Chlorphenoxy)piperidinsulfamoylchlorid durch D-Pipecolinsäure bzw. 4-(4-Chlorbenzoylpiperidinsulfamoylchlorid ersetzt wurden] in Methylenchlorid (2 ml) zugegeben. Nach Rühren über Nacht wurde das Reaktionsgemisch mit Essigsäureethylester verdünnt, mit 1 M HCl und Kochsalzlösung gewaschen und über MgSO₄ getrocknet. Die organischen Bestandteile wurden in vacuo verdampft und der Rückstand chromatographiert (PTLC, SiO₂, 40% Essigsäureethylester/Hexan), wodurch N-tert.-Butoxy-1-[4-(4-chlorbenzoyl)piperidin-1-sulfonyl]piperidin-2-(R)-carboxamid als weißer Feststoff erhalten wurde (65%).

Schritt 2

Eine Lösung von N-tert.-Butoxy-1-[4-(4-chlorbenzoyl)piperidin-1-sulfonyl]piperidin-2-(R)-carboxamid (100 mg, 0,22 mMol) [hergestellt, wie im vorstehenden Schritt 1 beschrieben] in 1,2-Dichlorethan (10 ml) wurde auf -30°C gekühlt, sodann ließ man HCl-Gas 10 Minuten durch die Lösung durchperlen. Anschließend wurde das Reaktionsgefäß versiegelt und bei RT gerührt. Nach zwei Tagen wurde das Reaktionsgemisch mit Stickstoff ventiliert und sodann in vacuo eingengt. Der Rückstand wurde chromatographiert (PTLC, SiO₂, 10% Methanol/Methylenchlorid), wodurch N-Hydroxy-1-[4-(4-chlorbenzoyl)piperidin-1-sulfonyl]piperidin-2-(R)-carboxamid als weißer Feststoff erhalten wurde (51%), F. 84,4-86,4°C.

Bei Anwendung des im vorstehenden Beispiel 10, Schritt 1, beschriebenen Verfahrens, wobei jedoch 1-[4-(4-Chlorbenzoyl)piperidin-1-sulfonyl]piperidin-2-(R)-carbonsäure durch 1-tert.-Butoxycarbonyl-4-{[4-(4-chlorbenzoyl)piperidin-1-sulfonylamino]piperidin-4-carbonsäure [hergestellt, wie im vorstehenden Beispiel 9 beschrieben] ersetzt wurde, wurde N-tert.-Butoxy-1-tert.-butoxycarbonyl-4-{[4-(4-chlorbenzoyl)piperidin-1-sulfonylamino]piperidin-4-carboxamid erhalten.

Beispiel 11

Synthese von N-Hydroxy-2-(R)-{[4-(5-chlorpyridin-2-yloxy)piperidin-1-sulfonylamino]-3-methylbutyramid

Schritt 1

Eine Lösung von Lithiumhydroxid-Monohydrat (0,35 g, 8,3 mMol) in Wasser (5 ml) wurde zu einer Lösung von Methyl-(R)-2-{[4-(5-chlorpyridin-2-yloxy)piperidin-1-sulfonylamino]-3-methylbutyrat (1,7 g, 4,2 mMol) [hergestellt, wie in Beispiel 2 beschrieben] in Methanol/Tetrahydrofuran (1 : 1, 25 ml) zugegeben und das Reaktionsgemisch auf 45°C erwärmt. Nach Rühren über Nacht wurde das Reaktionsgemisch unter Verwendung von 1 M HCl auf pH 6 eingestellt und das Produkt mit Essigsäureethylester extrahiert. Die organische Schicht wurde mit Kochsalzlösung gewaschen, über MgSO₄ getrocknet und in vacuo eingengt. Der Rückstand wurde chromatographiert (SiO₂, 2% Methanol/Methylenchlorid), wodurch 2-(R)-{[4-(5-Chlorpyridin-2-yloxy)piperidin-1-sulfonylamino]-3-methylbuttersäure als weißer gummiartiger Feststoff erhalten wurde (66%).

Schritt 2

Oxalylchlorid (0,58 ml, 6,7 mMol) und DMF (wenige Tropfen) wurde zu einer Lösung von (R)-2-{[4-(5-Chlorpyri-

din-2-yloxy)piperidin-1-sulfonyl]amino}-3-methylbuttersäure (1,05 g, 2,7 mMol) [hergestellt, wie im vorstehenden Schritt 1 beschrieben] in Methylenchlorid (85 ml) zugegeben und das Reaktionsgemisch über Nacht bei RT gerührt. Nach Entfernung der organischen Bestandteile wurde der Rückstand wieder in Methylenchlorid (40 ml) gelöst und N,O-Bis(trimethylsilyl)hydroxylamin (1,7 g, 9,4 mMol) zugegeben. Nach drei Stunden wurde der Reaktionsansatz eingeeengt, mit Methanol (20 ml) versetzt und weitere 30 Minuten gerührt, anschließend wurde das Lösungsmittel in vacuo entfernt. Der Rückstand wurde in Essigsäureethylester gelöst und mit Wasser und Kochsalzlösung gewaschen, über MgSO₄ getrocknet und eingeeengt. Durch Chromatographie (SiO₂, 1–2% Methanol/Methylenchlorid) wurde N-Hydroxy-2-(R)-{[4-(5-chlorpyridin-2-yloxy)piperidin-1-sulfonyl]amino}-3-methylbutyramid als weißer Feststoff erhalten (35%), F. 97,0–98,4°C.

1. Bei Anwendung des im vorstehenden Beispiel 11 beschriebenen Verfahrens, wobei jedoch Methyl-(R)-2-{[4-(5-chlorpyridin-2-yloxy)piperidin-1-sulfonyl]amino}-3-methylbutyrat ersetzt wurde durch:
 Methyl-2-(R)-{[4-(4-chlorphenoxy)piperidin-1-sulfonyl]amino}-3-methylbutyrat (vgl. Beispiel 2);
 Methyl-2-(R)-{[4-(4-fluorphenoxy)piperidin-1-sulfonyl]amino}-3-methylbutyrat (vgl. Beispiel 2);
 Methyl-2-(R)-{[4-(4-chlorphenyl)piperazin-1-sulfonyl]amino}-3-methylbutyrat;
 Methyl-2-(R)-{[4-(4-benzyloxy)phenyl]piperazin-1-sulfonyl]amino}-3-methylbutyrat (vgl. Beispiel 2);
 Methyl-2-(R)-{[4-(5-chlorpyridin-2-yl)piperazin-1-sulfonyl]amino}-3-methylbutyrat (vgl. Beispiel 2);
 Methyl-2-(R)-{[4-(2-phenylbenzoxazol-5-yl)piperazin-1-sulfonyl]amino}-3-methylbutyrat (vgl. Beispiel 2);
 Methyl-2-(R)-{[4-(4-phenylimidazol-2-yl)piperidin-1-sulfonyl]amino}-3-methylbutyrat (vgl. Beispiel 2);
 Methyl-1-[4-phenoxy]piperidin-1-sulfonyl]piperidin-2-(RS)-carboxylat (vgl. vorstehendes Beispiel 3);
 Methyl-2-(RS)-{methyl-[4-(5-chlorpyridin-2-yl)piperazin-1-sulfonyl]amino}-4-phenylbutyrat (vgl. vorstehendes Beispiel 4);
 Methyl-2-(R)-{3-(pyridin-3-yl)propyl-[4-(4-bromphenyl)piperidin-1-sulfonyl]amino}-3-methylbutyrat (vgl. vorstehendes Beispiel 5); und
 Methyl-2-(R)-{(pyridin-3-ylmethyl)-[4-(4-bromphenyl)piperidin-1-sulfonyl]amino}-3-methylbutyrat (vgl. vorstehendes Beispiel 5), wurde
 N-Hydroxy-2-(R)-{[4-(4-chlorphenoxy)piperidin-1-sulfonyl]amino}-3-methylbutyramid;
 N-Hydroxy-2-(R)-{[4-(4-fluorphenoxy)piperidin-1-sulfonyl]amino}-3-methylbutyramid;
 N-Hydroxy-2-(R)-{[4-(4-chlorphenyl)piperazin-1-sulfonyl]amino}-3-methylbutyramid;
 N-Hydroxy-2-(R)-{[4-(4-benzyloxy)phenyl]piperazin-1-sulfonyl]amino}-3-methylbutyramid;
 N-Hydroxy-2-(R)-{[4-(5-chlorpyridin-2-yl)piperazin-1-sulfonyl]amino}-3-methylbutyramid;
 N-Hydroxy-2-(R)-{[4-(2-phenylbenzoxazol-5-yl)piperazin-1-sulfonyl]amino}-3-methylbutyramid;
 N-Hydroxy-2-(R)-{[4-(4-phenylimidazol-2-yl)piperidin-1-sulfonyl]amino}-3-methylbutyramid;
 N-Hydroxy-1-[4-phenoxy]piperidin-1-sulfonyl]piperidin-2-(RS)-carboxamid;
 N-Hydroxy-2-(RS)-{methyl-[4-(5-chlorpyridin-2-yl)piperazin-1-sulfonyl]amino}-4-phenylbutyramid;
 N-Hydroxy-2-(R)-{3-(pyridin-3-yl)propyl-[4-(4-bromphenyl)piperidin-1-sulfonyl]amino}-3-methylbutyramid;
 bzw.
 N-Hydroxy-2-(R)-{(pyridin-3-ylmethyl)-[4-(4-bromphenyl)piperidin-1-sulfonyl]amino}-3-methylbutyramid erhalten.
 2. Bei Anwendung des im vorstehenden Beispiel 11, Schritt 1, beschriebenen Verfahrens, wobei jedoch Methyl-(R)-2-{[4-(5-chlorpyridin-2-yloxy)piperidin-1-sulfonyl]amino}-3-methylbutyrat durch Methyl-1-[4-(pyridin-4-ylthio)piperidin-1-sulfonyl]piperidin-2-(R)-carboxylat [hergestellt, wie im vorstehenden Beispiel 3 beschrieben] ersetzt wurde, wurde 1-[4-(Pyridin-4-ylthio)piperidin-1-sulfonyl]piperidin-2-(R)-carbonsäure erhalten.

Beispiel 12

Synthese von N-Hydroxy-1-[4-(4-chlorphenyl)piperazin-sulfonyl]piperidin-2-(RS)-carboxamid

Schritt 1

Eine Lösung von Methyl-1-[4-(4-chlorphenyl)piperazin-1-sulfonyl]piperidin-2-(RS)-carboxylat (164 mg, 0,41 mMol), [hergestellt, wie in Beispiel 3 beschrieben] und NaOH (33 mg, 0,82 mMol) in Methanol/Wasser (5 ml eines Gemisches im Verhältnis 9 : 1) wurde unter Rückfluß erhitzt. Nach zwei Stunden wurde das Reaktionsgemisch in vacuo eingeeengt mit Wasser (5 ml) verdünnt und mit Diethylether extrahiert. Die wäßrige Phase wurde mit 5% Kaliumbisulfatlösung auf pH 3 angesäuert und das Produkt mit Essigsäureethylester extrahiert. Die organische Phase wurde mit Kochsalzlösung gewaschen, über MgSO₄ getrocknet und eingeeengt, wodurch 1-[4-(4-Chlorphenyl)piperazin-1-sulfonyl]piperidin-2-(RS)-carbonsäure als Schaum erhalten wurde (125 mg, 79%).

Schritt 2

O-tert.-Butyldimethylsilylhydroxylamin (57 mg, 0,39 mMol) und 1-(3-Dimethylaminopropyl)-3-ethylcarbodiimid-Hydrochlorid (59 mg, 0,31 mMol) wurden zu einer Lösung von 1-[4-(4-Chlorphenyl)piperazin-1-sulfonyl]piperidin-2-(RS)-carbonsäure (100 mg, 0,26 mMol) [hergestellt, wie vorstehend beschrieben] in Methylenchlorid (4 ml) zugegeben. Das Reaktionsgemisch wurde über Nacht bei RT gerührt und sodann mit Methylenchlorid verdünnt. Die Lösung wurde mit Wasser, 10% Citronensäure und Kochsalzlösung gewaschen und über MgSO₄ getrocknet. Nach Entfernung der organischen Bestandteile wurde der Rückstand chromatographiert (SiO₂, 20–30% Essigsäureethylester/Hexan), wodurch N-tert.-Butyldimethylsiloxy-1-[4-(4-chlorphenyl)piperazin-1-sulfonyl]piperidin-2-(RS)-carboxamid als farbloser

Schaum erhalten wurde (56%).

Schritt 3

Trifluoressigsäure (wenige Tropfen) wurde zu einer Lösung von N-tert.-Butyldimethylsiloxy-1-[4-(4-chlorphenyl)piperazin-1-sulfonyl]piperidin-2-(RS)-carboxamid (63 mg, 0,12 mMol) [hergestellt, wie im vorstehenden Schritt 2 beschrieben] in Methylenchlorid (2 ml) zugegeben und das Reaktionsgemisch 45 Minuten bei RT gerührt. Die organischen Bestandteile wurden in vacuo entfernt und der Rückstand in Methylenchlorid (25 ml) gelöst und mit gesätt. Natriumbicarbonat und Kochsalzlösung gewaschen und über MgSO₄ getrocknet. Das Lösungsmittel wurde in vacuo entfernt, wodurch ein Schaum erhalten wurde, der in einer minimalen Menge von Methylenchlorid gelöst wurde. Diethylether wurde zugegeben und die resultierenden weißen Niederschläge wurden abfiltriert, wodurch N-Hydroxy-1-[4-(4-chlorphenyl)piperazin-1-sulfonyl]piperidin-2-(RS)-carboxamid erhalten wurde (67%).

1. Bei Anwendung des im vorstehenden Beispiel 12 beschriebenen Verfahrens, wobei jedoch Methyl-1-[4-(4-chlorphenyl)piperazin-1-sulfonyl]piperidin-2-(RS)-carboxylat durch Methyl-1-[4-phenylthiopiperidin-1-sulfonyl]piperidin-2-(RS)-carboxylat [hergestellt, wie im vorstehenden Beispiel 3 beschrieben] ersetzt wurde, wurde N-Hydroxy-1-[4-phenylthiopiperidin-1-sulfonyl]piperidin-2-(RS)-carboxamid erhalten.
2. Bei Anwendung des im vorstehenden Beispiel 12, Schritte 2 und 3, beschriebenen Verfahrens, wobei jedoch 1-[4-(4-Chlorphenyl)piperazin-1-sulfonyl]piperidin-2-(RS)-carbonsäure durch 1-[4-(Pyridin-4-yl-thio)piperidin-1-sulfonyl]piperidin-2-(R)-carbonsäure [hergestellt, wie im vorstehenden Beispiel 11 beschrieben] ersetzt wurde, wurde N-Hydroxy-1-[4-(pyridin-4-ylthio)piperidin-1-sulfonyl]piperidin-2-(R)-carboxamid erhalten.

Beispiel 13

Synthese von N-Hydroxy-2-(R)-{(benzyl-[4-(4-chlorphenyl)piperazin-1-sulfonyl]amino}propionamid

Eine Lösung von Kaliumhydroxid (1,6 g, 29,2 mMol) in Methanol (9,8 ml) wurde zu einer Lösung von Hydroxylamin-Hydrochlorid (1,02 g, 14,6 mMol) in Methanol (9,8 ml) bei 0°C zugegeben. Nach fünf Minuten wurde eine Lösung von Methyl-2-(R)-{(benzyl-[4-(4-chlorphenyl)piperazin-1-sulfonyl]amino}propionat (1,101 g, 2,44 mMol) in Methanol (9,8 ml) [hergestellt, wie in Beispiel 2, Schritt 2, beschrieben, wobei jedoch D-Valinsulfamoylchloridmethylester und 4-(5-Chlorpyridin-2-yloxy)piperidin durch D-Alaninsulfamoylchloridmethylester bzw. 4-(4-Chlorphenyl)piperazin ersetzt wurden und anschließend eine Benzylierung folgte, wie in Beispiel 4 beschrieben] zugefügt, anschließend ließ man die Reaktionstemperatur auf RT ansteigen. Nach fünf Stunden wurde das Reaktionsgemisch mit Methylenchlorid (147 ml) verdünnt und mit 10% wäßriger HCl neutralisiert. Das Lösungsmittel wurde in vacuo entfernt und der Rückstand in Methanol gelöst. Die unlöslichen Salze wurden abfiltriert und N-Hydroxy-2-(R)-{(benzyl-[4-(4-chlorphenyl)piperazin-1-sulfonyl]amino}propionamid unter Verwendung einer präparativen Umkehrphasen-HPLC (20 bis 70% Acetonitril/0,1% wäßrige Trifluoressigsäure) als kristalliner Feststoff isoliert (23%).

Bei Anwendung des im vorstehenden Beispiel 13 beschriebenen Verfahrens, wobei jedoch Methyl-2-(R)-{(benzyl-[4-(4-chlorphenyl)piperazin-1-sulfonyl]amino}propionat durch Methyl-2-(R)-{[4-[(4-Chlorbenzylaminocarbonyl)methyl]piperidin-1-sulfonyl]amino}propionat [hergestellt, wie im vorstehenden Beispiel 2 beschrieben] ersetzt wurde, wurde N-Hydroxy-2-(R)-{[4-[(4-chlorbenzylaminocarbonyl)methyl]piperidin-1-sulfonyl]amino}propionamid erhalten.

Beispiel 14

Synthese von N-Hydroxy-4-benzyloxycarbonyl-1-[4-(5-fluorindol-3-yl)piperazin-1-sulfonyl]piperazin-2-(RS)-carboxamid

Schritt 1

Eine Lösung von 4-(5-Fluorindol-3-yl)-1,2,3,6-tetrahydropyridin (3,68 g, 17,0 mMol) [hergestellt, wie in Guillaume, J., Dumont, C., Laurent, J., Nedelec, L., Eur. J. Med. Chem., 22 (1987), 33, beschrieben] in Argon-desoxygeniertem Methanol (80 ml) wurde mit 10% Pd/Kohlenstoff (740 mg) versetzt und das resultierende Gemisch unter einer Wasserstoffatmosphäre (1 atm) gerührt. Nach drei Stunden wurde das Reaktionsgemisch unter Argon entgast, mit Di-tert.-butyldicarbonat (5,03 g, 23,0 mMol) versetzt und die Hydrierung weitere 21 Stunden fortgesetzt. Die unter Argon entgaste Aufschlammung wurde durch Celite filtriert, mit Methylenchlorid gewaschen und das Filtrat in vacuo eingedampft. Durch Umkristallisation des Rückstandes in Methylenchlorid/Hexan wurde N-tert.-Butoxycarbonyl-4-(5-fluorindol-3-yl)piperidin (65%) als weißer Feststoff erhalten. Die Mutterlauge (2 g) wurde chromatographiert (SiO₂, 15% Essigsäureethylester/Hexan), wodurch weitere 0,9 g des Produktes erhalten wurden (12%).

Schritt 2

Natriumhydrid (96 mg, 4,7 mMol) wurde zu einer Lösung von N-tert.-Butoxycarbonyl-4-(5-fluorindol-3-yl)piperidin (1,28 g, 4,07 mMol) [hergestellt, wie im vorstehenden Schritt 1 beschrieben] in DMF (6 ml) bei 0°C zugegeben und das Reaktionsgemisch 30 Minuten gerührt. 2-Trimethylsilylethansulfonylchlorid (820 mg, 4,07 mMol) wurde zugegeben und das Reaktionsgemisch langsam innerhalb von 30 Minuten auf RT erwärmt. Nach 2,5 Stunden wurde das Reaktionsgemisch mit Wasser (10 ml) gequench und das Produkt mit Methylenchlorid extrahiert. Die vereinigten organi-

schen Phasen wurden über MgSO_4 getrocknet und in vacuo eingeeengt. Aufgrund der unvollständigen Umsetzung wurden die vorstehenden Schritte mit dem isolierten Roh-Reaktionsgemisch wiederholt. Der endgültige Rückstand wurde chromatographiert (PTLC, SiO_2 , 20% Essigsäureethylester/Hexan), wodurch N-tert.-Butoxycarbonyl-4-[5-fluor-1-(2-trimethylsilylethansulfonyl)indol-3-yl]piperidin (84%) als klares Öl erhalten wurde.

Schritt 3

Eine Lösung von N-tert.-Butoxycarbonyl-4-[5-fluor-1-(2-trimethylsilylethansulfonyl)indol-3-yl]piperidin (1,33 g, 2,73 mMol) [hergestellt, wie im vorstehenden Schritt 2 beschrieben] in Methylenchlorid (3 ml) wurde mit Trifluoressigsäure (4 ml) versetzt. Nach zwei Stunden wurde das Reaktionsgemisch in vacuo eingeeengt und der Rückstand mit Methylenchlorid (50 ml) und 1M NaOH (10 ml) ausgeschüttelt. Die organischen Phasen wurden über MgSO_4 getrocknet und in vacuo eingeeengt, wodurch 4-[5-Fluor-1-(2-trimethylsilylethansulfonyl)indol-3-yl]piperidin erhalten wurde (100%). Dieses Material wurde ohne weitere Reinigung im nächsten Schritt eingesetzt.

Schritt 4

Eine Lösung von 4-[5-Fluor-1-(2-trimethylsilylethansulfonyl)indol-3-yl]piperidin (1,05 g, 2,73 mMol) [hergestellt, wie im vorstehenden Schritt 3 beschrieben] und Triethylamin (0,837 ml, 6,01 mMol) in Methylenchlorid (14,4 ml) wurde bei 0°C innerhalb von fünf Minuten mit Chlorsulfonsäure (0,191 ml, 2,87 mMol) versetzt. Das Reaktionsgemisch wurde über Nacht bei RT gerührt und sodann in vacuo eingeeengt. Der Rückstand wurde mit Benzol (14,4 ml) verdünnt, mit Phosphorpentachlorid (568 mg, 2,73 mMol) versetzt und das resultierende Gemisch zwei Stunden unter Rückfluß erhitzt. Das heterogene Reaktionsgemisch wurde auf RT abgekühlt und unter Verwendung von 30% Essigsäureethylester/Hexan (250 ml) durch ein Kieselgelkissen filtriert (20 g). Das Eluens wurde mit 2,4 N wäßriger HCl gewaschen, über MgSO_4 getrocknet und in vacuo eingeeengt, wodurch 4-[5-Fluor-1-(2-trimethylsilylethansulfonyl)indol-3-yl]piperidin-sulfamoylchlorid als hellgelber Schaum erhalten wurde (83%).

Schritt 5

Eine Lösung von Piperazinsäure-Ammoniumsalz (7,5 g, 57 mMol) und Triethylamin (17 ml, 122 mMol) in Wasser (22 ml) wurde bei 0°C mit einer Lösung von O-Carbobenzyloxysuccinimid (14,4 g, 57,8 mMol) in Dioxan (22 ml) innerhalb eines Zeitraums von 1,25 Stunden versetzt. Man ließ das Reaktionsgemisch innerhalb von zwei Stunden auf RT erwärmen, und das Rühren wurde fortgesetzt. Nach 20 Stunden wurde das Reaktionsgemisch in vacuo eingeeengt und der Rückstand mit warmem Ethanol digeriert, filtriert und mit Ether gewaschen, wodurch 4-Benzyloxycarbonylpiperazin-2-(RS)-carbonsäure-Ammoniumsalz als hellbrauner Feststoff erhalten wurde (63%). Dieses Material wurde ohne weitere Reinigung eingesetzt.

Schritt 6

Eine Aufschlammung von 4-Benzyloxycarbonylpiperazin-2-(RS)-carbonsäure-Ammoniumsalz (503 mg, 1,90 mMol) [hergestellt, wie im vorstehenden Schritt 5 beschrieben] in Acetonitril (3 ml) wurde bei 0°C mit Trimethylsilylcyand (0,476 ml, 3,80 mMol) versetzt und das Reaktionsgemisch innerhalb von 10 Minuten auf RT erwärmt. 4-[5-Fluor-1-(2-trimethylsilylethansulfonyl)indol-3-yl]piperidin-sulfamoylchlorid (300 mg, 0,62 mMol) [hergestellt, wie im vorstehenden Schritt 4 beschrieben] wurde in einer Portion zugegeben und das Gemisch 14 Stunden unter Rückfluß erhitzt. Die Lösung wurde auf RT abgekühlt, mit Methanol (2 ml) versetzt und das resultierende heterogene Gemisch 10 Minuten gerührt. Die Aufschlammung wurde durch einen Kieselgelkissen (20 g) filtriert, wobei 10% Methylenchlorid/Hexan (250 ml) verwendet wurde, das Filtrat wurde eingeeengt und der Rückstand chromatographiert (PTLC, SiO_2 , 10% Methanol/Methylenchlorid), wodurch 4-Benzyloxycarbonyl-1-{4-[5-fluor-1-(2-trimethylsilylethansulfonyl)indol-3-yl]piperidin-1-sulfonyl}piperazin-2-(RS)-carbonsäure als gelber Schaum erhalten wurde (63%).

Schritt 7

Eine Lösung von 4-Benzyloxycarbonyl-1-{4-[5-fluor-1-(2-trimethylsilylethansulfonyl)indol-3-yl]piperidin-1-sulfonyl}piperazin-2-(RS)-carbonsäure (288 mg, 0,40 mMol) [hergestellt, wie im vorstehenden Schritt 6 beschrieben] in Methylenchlorid (5 ml) wurde bei 0°C mit einigen wenigen Tropfen DMF und Oxalylchlorid (89 ml, 1,0 mMol) versetzt. Das Reaktionsgemisch wurde innerhalb von einer Stunde auf RT erwärmt und das Rühren weitere 14 Stunden fortgesetzt. Das Reaktionsgemisch wurde in vacuo eingeeengt, wieder in Methylenchlorid (5 ml) gelöst und auf 0°C abgekühlt. N,O-Bis-trimethylsilylhydroxylamin (0,304 ml, 1,42 mMol) wurde zugefügt, der Reaktionsansatz auf RT erwärmt, drei Stunden gerührt und anschließend auf 0°C abgekühlt. Nach Zugabe von Methanol (3 ml) wurde das Gemisch weitere 30 Minuten gerührt und sodann in vacuo eingeeengt. Der Rückstand wurde mit Methylenchlorid (50 ml) und wäßriger 2,4 M HCl (10 ml) ausgeschüttelt, die organische Schicht abgetrennt und mit gesättigtem Natriumbicarbonat gewaschen, über MgSO_4 getrocknet und in vacuo eingeeengt, wodurch N-Hydroxy-4-benzyloxycarbonyl-1-{4-[5-fluor-1-(2-trimethylsilylethansulfonyl)indol-3-yl]piperidin-1-sulfonyl}piperazin-2-(RS)-carboxamid als gelber Schaum erhalten wurde (250 mg, 86%). Der Rückstand wurde ohne weitere Reinigung eingesetzt.

Schritt 8

Tetrabutylammoniumfluorid (0,194 ml, 1M Lösung in Tetrahydrofuran) wurde zu einer Lösung von N-Hydroxy-4-benzyloxycarbonyl-1-{4-[5-fluor-1-(2-trimethylsilylethansulfonyl)indol-3-yl]piperidin-1-sulfonyl}piperazin-2-(RS)-

carboxamid (0,067 mg, 0,093 mMol) [hergestellt, wie im vorstehenden Schritt 7 beschrieben] in Tetrahydrofuran (1,6 ml) zugegeben. Das Reaktionsgemisch wurde etwa 20 Minuten bei 45°C erhitzt und anschließend mit Eisessig (0,011 ml, 0,194 mMol) gequencht. Das Reaktionsgemisch wurde eingeeengt und der Rückstand durch präparative TLC (10% Methanol/Methylenchlorid) chromatographiert, wodurch N-Hydroxy-4-benzyloxycarbonyl-1-[4-[5-fluorindol-3-yl]piperidin-1-sulfonyl]piperazin-2-(RS)-carboxamid erhalten wurde (71%), F. 85,7–89,7°C.

Beispiel 15

Synthese von N-Hydroxy-4-(N,N-dimethylaminocarbonyl)-1-[4-(4,5,6,7-tetrafluorindol-3-yl)piperidin-1-sulfonyl]piperazin-2-(R)-carboxamid

Schritt 1

Eine Lösung von N-Benzyloxycarbonyl-4-piperidon (20,2 g, 90,6 mMol) in Methylenchlorid (600 ml) wurde bei 0°C mit Trimethylsilyltrifluormethansulfonat (35,1 ml, 181,2 mMol) versetzt, anschließend wurde eine Lösung von 4,5,6,7-Tetrafluorindol (17,1 g, 90,6 mMol) in Methylenchlorid (300 ml) innerhalb von 2,5 Stunden langsam tropfenweise zugegeben. Nach 1,5 Stunden wurde Triethylsilan (57,9 ml, 362,4 mMol) zugefügt, sodann ließ man das Reaktionsgemisch innerhalb von 30 Minuten auf RT erwärmen. Das Reaktionsgemisch wurde mit gesätt. Natriumbicarbonat gequencht und die abgetrennte organische Schicht über MgSO₄ getrocknet und in vacuo eingeeengt. Der Rückstand wurde zwischen 50% Acetonitril/Hexan (1400 ml) aufgetrennt und die abgetrennte Acetonitril-Schicht in vacuo eingeeengt. Der feste Rückstand wurde in absolutem EtOH umkristallisiert, wodurch N-Benzyloxycarbonyl-4-(4,5,6,7-tetrafluorindol-3-yl)piperidin als weißer Feststoff erhalten wurde (66%).

Schritt 2

Eine Lösung von N-Benzyloxycarbonyl-4-(4,5,6,7-tetrafluorindol-3-yl)piperidin (20,0 g, 49,21 mMol) [hergestellt, wie im vorstehenden Schritt 1 beschrieben] in Argon-desoxygeniertem 80% Ethanol/Tetrahydrofuran (800 ml) wurde mit 10% Pd/Kohlenstoff (5 g) versetzt und das resultierende Gemisch unter einer Wasserstoffatmosphäre (1 atm) drei Stunden gerührt. Das unter Argon entgaste Gemisch wurde durch Celite filtriert und in vacuo eingeeengt. Der feste Rückstand wurde in Methylenchlorid/Hexan umkristallisiert, wodurch 4-(4,5,6,7-Tetrafluorindol-3-yl)piperidin als weißer Feststoff erhalten wurde (90%).

Schritt 3

Chlorsulfonsäure (2,9 ml, 44,10 mMol) wurde innerhalb von fünf Minuten tropfenweise zu einer Lösung von 4-(4,5,6,7-Tetrafluorindol-3-yl)piperidin (12,0 g, 44,10 mMol) [hergestellt, wie im vorstehenden Schritt 2 beschrieben] und Triethylamin (12,9 ml, 92,61 mMol) in Methylenchlorid (220 ml) bei 0°C zugegeben. Man ließ den Reaktionsansatz über Nacht unter Rühren auf RT erwärmen, anschließend wurde er in vacuo eingeeengt. Der Rückstand wurde mit Benzol (220 ml) verdünnt, mit Phosphorpentachlorid (9,74 g, 46,78 mMol) versetzt und das resultierende Gemisch zwei Stunden unter Rückfluß erhitzt. Das heterogene Reaktionsgemisch wurde auf RT gekühlt und durch ein Kieselgelkissen filtriert, wobei 30% Essigsäureethylester/Hexan als Elutionsmittel verwendet wurde. Das resultierende Filtrat wurde mit 2,4 M wäßriger Salzsäure gewaschen, über MgSO₄ getrocknet und in vacuo eingeeengt, wodurch 4-(4,5,6,7-Tetrafluorindol-3-yl)piperidinsulfamoylchlorid als oranges Öl erhalten wurde (99%).

Schritt 4

Eine Aufschlammung von 4-(N)-tert.-Butoxycarbonylpiperazin-2-(R)-carbonsäure (34 g, 148 mMol) [hergestellt, wie in Bigge, C. F., Hays, S. J., Novak, P. M., Drummond, J. T., Johnson, G., Bobovski, T. P., Tet. Lett., (1989), 5193, beschrieben] in Acetonitril (500 ml) wurde mit Trimethylsilylcyano (47,7 ml, 381 mMol) bei 0°C versetzt. Das Reaktionsgemisch wurde innerhalb von 50 Minuten auf RT erwärmt und 4-(4,5,6,7-Tetrafluorindol-3-yl)piperidinsulfamoylchlorid (16,38 g, 44,1 mMol) [hergestellt, wie im vorstehenden Schritt 3 beschrieben] in einer Portion zugefügt. Das Reaktionsgemisch wurde 36 Stunden unter Rückfluß erhitzt und anschließend auf RT abgekühlt. Methanol (10 ml) wurde zugegeben und das resultierende heterogene Gemisch 10 Minuten gerührt. Die Aufschlammung wurde durch ein Kieselgelkissen filtriert, wobei 10% Methylenchlorid/Hexan als Elutionsmittel verwendet wurde. Das Filtrat wurde in vacuo eingeeengt und der Rückstand chromatographiert (SiO₂, 10% Methanol/Methylenchlorid), wodurch 25,0 g 4-tert.-Butoxycarbonyl-1-[4-(4,5,6,7-tetrafluorindol-3-yl)piperidin-1-sulfonyl]piperazin-2-(R)-carbonsäure erhalten wurden, diese Substanz wurde sofort in Methylenchlorid (400 ml) gelöst und auf 0°C gekühlt. Diese Lösung wurde mit O-Benzylhydroxylamin (15,92 g, 129,5 mMol), 4-Dimethylaminopyridin (5,27 g, 43,15 mMol) und 4-Methylmorpholin (14,2 ml, 129,5 mMol) versetzt, anschließend wurde langsam innerhalb von 15 Minuten 1-Ethyl-3-(3-dimethylaminopropyl)carbodiimid (17,37 g, 90,62 mMol) zugegeben. Das Reaktionsgemisch ließ man über Nacht auf RT erwärmen, sodann wurde eine 2 M wäßrige HCl-Lösung zugegeben. Die abgetrennte Methylenchloridschicht wurde über MgSO₄ getrocknet und in vacuo eingeeengt. Der Rückstand wurde chromatographiert (SiO₂, 1% Methanol/Methylenchlorid), wodurch N-Benzyloxy-4-tert.-butoxycarbonyl-1-[4-(4,5,6,7-tetrafluorindol-3-yl)piperidin-1-sulfonyl]piperazin-2-(R)-carboxamid als gelber Schaum erhalten wurde (78%).

Schritt 5

Eine Lösung von N-Benzyloxy-4-tert.-butoxycarbonyl-1-[4-(4,5,6,7-tetrafluorindol-3-yl)piperidin-1-sulfonyl]piperazin-2-(R)-carboxamid

zin-2-(R)-carboxamid (24,40 g, 36,40 mMol) [hergestellt, wie im vorstehenden Schritt 4 beschrieben] in Methylenchlorid (90 ml) wurde mit Trifluoressigsäure (60 ml) versetzt. Das Reaktionsgemisch wurde zwei Stunden gerührt in vacuo eingengt und mit Essigsäureethylester (500 ml) und gesätt. Natriumbicarbonat (200 ml) ausgeschüttelt. Die wäßrige Phase wurde mit Essigsäureethylester gewaschen und die vereinigten organischen Phasen über MgSO₄ getrocknet und in vacuo eingengt. Der Rückstand wurde in Essigsäureethylester (40 ml) gelöst und langsam unter kräftigem Rühren zu Hexan (200 ml) zugefügt. Die resultierende Aufschlämmung wurde filtriert, wodurch 20,65 g N-Benzyloxy-1-[4-(4,5,6,7-tetrafluorindol-3-yl)piperidin-1-sulfonyl]piperazin-2-(R)-carboxamid als weißer Feststoff erhalten wurden.

Schritt 6

Eine Lösung von N-Benzyloxy-1-[4-(4,5,6,7-tetrafluorindol-3-yl)piperidin-1-sulfonyl]piperazin-2-(R)-carboxamid (12 g, 21,08 mMol) [hergestellt, wie im vorstehenden Schritt 5 beschrieben] und 2,6-Lutidin (4,0 ml, 33,73 mMol) in Methylenchlorid (100 ml) wurde mit Dimethylcarbamoylchlorid (3,10 ml, 33,73 mMol) versetzt und 14 Stunden gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde mit 3 M wäßriger HCl-Lösung (20 ml) und Kochsalzlösung gewaschen, über MgSO₄ getrocknet und in vacuo eingengt. Der Rückstand wurde chromatographiert (SiO₂, 30% Essigsäureethylester/Hexan, anschließend 5% Methanol/Methylenchlorid). Das Produkt wurde in Essigsäureethylester (25 ml) gelöst und tropfenweise unter kräftigem Rühren zu Hexan (200 ml) zugegeben. Der Feststoff wurde abfiltriert, wodurch N-Benzyloxy-4-(N,N-dimethylaminocarbonyl)-1-[4-(4,5,6,7-tetrafluorindol-3-yl)piperidin-1-sulfonyl]piperazin-2-(R)-carboxamid als weißer Feststoff erhalten wurde (67%).

Schritt 7

Eine Lösung von N-Benzyloxy-4-(N,N-dimethylaminocarbonyl)-1-[4-(4,5,6,7-tetrafluorindol-3-yl)piperidin-1-sulfonyl]piperazin-2-(R)-carboxamid (8,90 g, 13,97 mMol) [hergestellt, wie im vorstehenden Schritt 6 beschrieben] in Argon-desoxygeniertem 80% Ethanol/Tetrahydrofuran (470 ml) wurde mit 10% Pd/Kohlenstoff (3,5 g) versetzt und unter einer Wasserstoffatmosphäre (1 atm) 45 Minuten gerührt. Der Reaktionsansatz wurde unter Argon entgast, durch Celite filtriert und das Filtrat in vacuo eingengt. Essigsäureethylester (5 ml) wurde zugegeben und die Lösung tropfenweise unter kräftigem Rühren zu Hexan (250 ml) zugefügt. Der Niederschlag wurde abfiltriert, wodurch N-Hydroxy-4-(N,N-dimethylaminocarbonyl)-1-[4-(4,5,6,7-tetrafluorindol-3-yl)piperidin-1-sulfonyl]piperazin-2-(R)-carboxamid als weißer Feststoff erhalten wurde (96%).

1. Bei Anwendung des in Beispiel 15, Schritt 5, beschriebenen Verfahrens, wobei jedoch N-Benzyloxy-4-tert.-butoxycarbonyl-1-[4-(4,5,6,7-tetrafluorindol-3-yl)piperidin-1-sulfonyl]piperazin-2-(R)-carboxamid durch N-tert.-Butoxy-1-tert.-butoxycarbonyl-4-{[4-(4-chlorbenzoyl)piperidin-1-sulfonyl]amino}piperidin-4-carboxamid [hergestellt, wie in Beispiel 10 beschrieben] ersetzt wurde, wurde N-tert.-Butoxy-4-{[4-(4-chlorbenzoyl)piperidin-1-sulfonyl]amino}piperidin-4-carboxamid erhalten.

2. Bei Anwendung des in Beispiel 15, Schritt 4, beschriebenen Verfahrens, wobei O-Benzylhydroxylamin und 4-(4,5,6,7-Tetrafluorindol-3-yl)piperidinsulfamoylchlorid durch O-tert.-Butylhydroxylamin bzw. 4-(4-Chlorbenzoyl)piperidinsulfamoylchlorid ersetzt wurden, wurde N-tert.-Butoxy-4-tert.-butoxycarbonyl-1-[4-(4-chlorbenzoyl)piperidin-1-sulfonyl]piperazin-2-(R)-carboxamid erhalten. Diese Substanz wurde in N-tert.-Butoxy-1-[4-(4-chlorbenzoyl)-piperidin-1-sulfonyl]piperazin-2-(R)-carboxamid umgewandelt, indem die Hydrolyse mit 15 bis 20% Trifluoressigsäure in Methylenchlorid durchgeführt und die Unisetzung direkt durch TLC überwacht wurde.

Beispiel 16

Synthese von N-Hydroxy-N-methyl-1-[4-(5-fluorindol-3-yl)piperidin-1-sulfonyl]piperidin-2-(R)-carboxamid

Schritt 1

Chlorsulfonsäure (14,25 ml; 214,5 mMol) wurde tropfenweise zu einer 0°C-Lösung von 2-(R)-Methoxycarbonylpiperidin-HCl-Salz (35,0 g, 195 mMol) und Triethylamin (86,96 ml, 624 mMol) in Methylenchlorid (550 ml) zugegeben. Der Reaktionsansatz wurde fünf Stunden gerührt, in vacuo eingengt und unter Hochvakuum über Nacht getrocknet. Der resultierende gelbe Feststoff wurde in Benzol (500 ml) suspendiert und mit Phosphorpentachlorid (40,6 g, 195 mMol) versetzt. Das Reaktionsgemisch wurde unter Rückfluß bei kräftigem Rühren fünf Stunden erhitzt und in vacuo eingengt. Die resultierende Aufschlämmung wurde mit Ether (300 ml) gerührt und filtriert. Der Feststoff wurde mit weiterem Ether (300 ml) gewaschen und das vereinigte Filtrat mit Wasser und Kochsalzlösung gewaschen, über MgSO₄ getrocknet und eingengt, wodurch 2-(R)-Methoxycarbonylpiperidin-1-sulfamoylchlorid als dunkelgelbes Öl erhalten wurde (88%), das ohne weitere Reinigung eingesetzt wurde.

Schritt 2

Eine Lösung von 4-(5-Fluorindol-3-yl)piperidin (0,4-g, 1,83 mMol) und Triethylamin (1,02 ml, 7,33 mMol) in Tetrahydrofuran (13 ml) wurde mit 2-(R)-Methoxycarbonylpiperidin-1-sulfamoylchlorid (0,66 g, 2,75 mMol) [hergestellt, wie im vorstehenden Schritt 1 beschrieben] versetzt und das Reaktionsgemisch 24 Stunden bei RT gerührt. Der Reaktionsansatz wurde mit gesätt. Ammoniumchloridlösung gequench und mit Essigsäureethylester extrahiert. Die organische Schicht wurde mit Kochsalzlösung gewaschen, über MgSO₄ getrocknet und eingengt. Der Rückstand wurde chromatographiert (PTLC, SiO₂, 20 bis 35% Essigsäureethylester/Hexan), wodurch Methyl-1-[4-(5-fluorindol-3-yl)piperidin-1-

sulfonyl]piperidin-2-(R)-carboxylat als klares Öl erhalten wurde (61%). Diese Substanz wurde zu 1-[4-(5-Fluorindol-3-yl)piperidin-1-sulfonyl]piperidin-2-(R)-carbonsäure umgewandelt, indem das Verfahren, das in Beispiel 11, Schritt 1, beschrieben wird, durchgeführt wurde, wobei jedoch Methyl-(R)-2-[[4-(5-chlorpyridin-2-yloxy)-piperidin-1-sulfonyl]amino]-3-methylbutyrat durch Methyl-1-[4-(5-fluorindol-3-yl)piperidin-1-sulfonyl]piperidin-2-(R)-carboxylat ersetzt wurde.

5

Schritt 3

Eine Lösung von 1-[4-(5-Fluorindol-3-yl)piperidin-1-sulfonyl]piperidin-2-(R)-carbonsäure (0,46 g, 1,12 mMol) [hergestellt, wie im vorstehenden Schritt 2 beschrieben] in Methylenchlorid (10 ml) wurde mit O-Benzylhydroxylamin-Hydrochlorid-Salz (0,54 g, 3,36 mMol) und anschließend mit 4-Dimethylaminopyridin (0,15 g, 1,23 mMol), 4-Methylmorpholin (0,38 ml, 3,47 mMol) und 1-Ethyl-3-(3-dimethylaminopropyl)carbodiimid (0,43 g, 2,24 mMol) versetzt. Der Reaktionsansatz wurde zwei Stunden bei RT gerührt, mit Methylenchlorid (50 ml) verdünnt und mit 1 M HCl gewaschen. Die organische Schicht wurde mit Kochsalzlösung gewaschen, über MgSO₄ getrocknet und eingeeengt, wodurch N-Benzyl-1-[4-(5-fluorindol-3-yl)piperidin-1-sulfonyl]piperidin-2-(R)-carboxamid als klares Öl erhalten wurde (95%). Diese Substanz wurde ohne weitere Reinigung eingesetzt.

10

15

Schritt 4

Wasserfreies Kaliumcarbonat (736 mg, 5,33 mMol) und Methyljodid (0,133 ml, 2,13 mMol) wurden zu einer Lösung von N-Benzyl-1-[4-(5-fluorindol-3-yl)piperidin-1-sulfonyl]piperidin-2-(R)-carboxamid (549 mg, 1,07 mMol) [hergestellt, wie im vorstehenden Schritt 3 beschrieben] in Dimethylformamid (11 ml) bei RT zugegeben. Nach zwei Stunden wurde das Reaktionsgemisch mit Essigsäureethylester (50 ml) verdünnt und anschließend mit 0,1 M HCl und Kochsalzlösung gewaschen und über MgSO₄ getrocknet. Das Lösungsmittel wurde in vacuo entfernt und der Rückstand chromatographiert (PTLC, SiO₂, 40% Essigsäureethylester/Hexan), wodurch N-Benzyl-1-[4-(5-fluorindol-3-yl)piperidin-1-sulfonyl]piperidin-2-(R)-carboxamid als weißer Feststoff erhalten wurde (71%).

20

25

Schritt 5

Eine Suspension von 10% Pd/Kohlenstoff (0,20 g) und N-Benzyl-1-[4-(5-fluorindol-3-yl)piperidin-1-sulfonyl]piperidin-2-(R)-carboxamid (0,40 g, 0,75 mMol) [hergestellt, wie im vorstehenden Schritt 4 beschrieben] in 80% Ethanol/Tetrahydrofuran (6 ml) wurde unter einer Wasserstoffatmosphäre (1 atm) 70 Minuten gerührt. Der Reaktionsansatz wurde mit Stickstoff entgast, durch Celite filtriert und das Filtrat in vacuo eingeeengt. Der Rückstand wurde chromatographiert (PTLC, SiO₂, 10% Methanol/Methylenchlorid), wodurch N-Hydroxy-N-methyl-1-[4-(5-fluorindol-3-yl)piperidin-1-sulfonyl]piperidin-2-(R)-carboxamid als weißer Feststoff erhalten wurde (83%).

30

35

1. Bei Anwendung des in Beispiel 16, Schritt 2, beschriebenen Verfahrens, wobei jedoch 2-(R)-Methoxycarbonylpiperidin-1-sulfamoylchlorid und 4-(5-Fluorindol-3-yl)piperidin durch 2-(RS)-Ethoxycarbonylpiperidin-1-sulfamoylchlorid bzw. 4-(6-Fluorbenzisoxazol-3-yl)piperidin (hergestellt, wie in Strupczewski, J. T., Allen, R. C., Gardner, B. A., Schmid, B. L., Stache, U., Glamkowski, E. J., Jones, M. C., Ellis, D. B., Huger, F. P., Dunn, R. W., J. Med. Chem. 28 (1985), 761, beschrieben) ersetzt wurden, wurde Ethyl-1-[4-(6-fluorbenzisoxazol-3-yl)piperidin-1-sulfonyl]piperidin-2-(RS)-carboxylat erhalten. Diese Substanz wurde in N-Hydroxy-1-[4-(6-fluorbenzisoxazol-3-yl)piperidin-1-sulfonyl]piperidin-2-(RS)-carboxamid umgewandelt, indem das in Beispiel 11 beschriebene Verfahren durchgeführt wurde.

40

2. Bei Anwendung des in Beispiel 16, Schritt 2, beschriebenen Verfahrens, wobei jedoch 4-(5-Fluorindol-3-yl)piperidin durch 1,2,3,4-Tetrahydro-beta-carboline ersetzt wurde, wurde Methyl-1-[1,2,3,4-tetrahydro-beta-carboline-2-sulfonyl]piperidin-2-(R)-carboxylat erhalten, das in N-Hydroxy-1-[1,2,3,4-tetrahydro-beta-carboline-2-sulfonyl]piperidin-2-(R)-carboxamid umgewandelt wurde, indem das im vorstehenden Beispiel 16, Schritte 3 bis 5, beschriebene Verfahren durchgeführt wurde.

45

3. Bei Anwendung des in Beispiel 16, Schritt 3, beschriebenen Verfahrens, wobei jedoch 1-[4-(5-Fluorindol-3-yl)piperidin-1-sulfonyl]piperidin-2-(R)-carbonsäure durch 5-(Biphenyl-4-ylmethyl)-1,1-dioxo-1,2,5-thiadiazolidin-2-acetat [hergestellt, wie im vorstehenden Beispiel 8 beschrieben] ersetzt wurde, wurde N-Benzyl-5-(biphenyl-4-ylmethyl)-1,1-dioxo-1,2,5-thiadiazolidin-2-acetamid erhalten, das in N-Hydroxy-5-(biphenyl-4-ylmethyl)-1,1-dioxo-1,2,5-thiadiazolidin-2-acetamid umgewandelt wurde, indem das in Beispiel 16, Schritt 5, beschriebene Verfahren durchgeführt wurde.

50

55

Beispiel 17

Synthese of N-Hydroxy-1-[4-(5-hydroxyindol-3-yl)piperidin-1-sulfonyl]piperidin-2-(RS)-carboxamid

60

Schritt 1

Kalium-tert.-butoxid (2,81 g, 25,02 mMol) wurde zu einer Lösung von 5-Hydroxyindol (1,11 g, 8,34 mMol) in tert.-Butylalkohol zugegeben. 1-Benzyl-5-oxo-4-piperidon (3,89 g, 16,67 mMol) wurde bei RT zu dem purpurfarbenen Reaktionsgemisch zugefügt. Nach 16 Stunden wurde das Reaktionsgemisch mit Essigsäureethylester (100 ml) verdünnt und mit gesättigtem Natriumbicarbonat und Kochsalzlösung gewaschen, über MgSO₄ getrocknet und in vacuo eingeeengt. Der Rückstand wurde chromatographiert (SiO₂, 25 bis 45% Essigsäureethylester/Hexan), wodurch 4-(5-Hydroxy-

65

indol-3-yl)-1,2,3,6-tetrahydropyridin als weißer Feststoff erhalten wurde (92%).

Schritt 2

5 Tetrahydrofuran (96 ml) wurde zu einem Argon-entgasien Kolben zugegeben, der 4-(5-Hydroxyindol-3-yl)-1,2,3,6-tetrahydropyridin (2,67 g, 7,64 mMol) [hergestellt, wie im vorstehenden Schritt 1 beschrieben] und 10% Palladium/Kohlenstoff (2,67 g) enthielt. Das Reaktionsgemisch wurde 15 Stunden bei 60 psi auf einer Parr-Apparatur hydriert. Das Reaktionsgemisch wurde entgast, durch Celite filtriert und in vacuo eingeeengt, wodurch 4-(5-Hydroxyindol-3-yl)piperidin als weißer Feststoff erhalten wurde (95%). Diese Substanz wurde in 1-[4-(5-Hydroxyindol-3-yl)piperidin-1-sulfonyl]piperidin-2-(RS)-carbonsäure (99%) umgewandelt, indem das im vorstehenden Beispiel 16, Schritt 2, beschriebene Verfahren durchgeführt wurde, wobei 4-(5-Fluorindol-3-yl)piperidin und 2-(R)-Methoxycarbonylpiperidin-1-sulfamoylchlorid durch 4-(5-Hydroxyindol-3-yl)piperidin bzw. 2-(RS)-Methoxycarbonylpiperidin-1-sulfamoylchlorid ersetzt wurden.

Schritt 3

15 N-Hydroxysuccinimid (0,181 g, 1,57 mMol), 4-Dimethylaminopyridin (96 mg, 0,78 mMol) und 1-(3-Dimethylaminopropyl)-3-ethylcarbodiimid-Hydrochlorid (0,33 g, 1,73 mMol) wurden zu einer Lösung von 1-[4-(5-Hydroxyindol-3-yl)piperidin-1-sulfonyl]piperidin-2-(RS)-carbonsäure (0,32 g, 0,78 mMol) [hergestellt, wie im vorstehenden Schritt 2 beschrieben] in 30% Dimethylformamid/Methylenchlorid (5,5 ml) zugegeben. Nach zweistündigem Rühren bei RT wurde das Reaktionsgemisch mit Methylenchlorid (50 ml) verdünnt, mit 1 M HCl und Kochsalzlösung gewaschen und über MgSO₄ getrocknet. Die organischen Bestandteile wurden in vacuo verdampft und der Rückstand in 50% Essigsäureethylester/Methanol (13,4 ml) gelöst. Diese Lösung wurde zu einer Lösung von 50% wäbrigem Hydroxylamin (6,7 ml, 109 mMol) in Methanol (6,7 ml) bei -30°C unter kräftigem Rühren zugefügt. Nach 10 Minuten wurde das Reaktionsgemisch mit 1 M HCl gequench (End-pH-Wert = 3) und anschließend in vacuo eingeeengt. Der Rückstand wurde mit Essigsäureethylester extrahiert und die organische Schicht mit Kochsalzlösung gewaschen und über MgSO₄ getrocknet. Die organischen Bestandteile wurden in vacuo verdampft und der Rückstand chromatographiert (SiO₂, 10% Methanol/Methylenchlorid), wodurch N-Hydroxy-1-[4-(5-hydroxyindol-3-yl)piperidin-1-sulfonyl]piperidin-2-(RS)-carboxamid als weißer Feststoff erhalten wurde (22%).

30 Bei Anwendung des im vorstehenden Beispiel 17, Schritt 3, beschriebenen Verfahrens, wobei jedoch 30% Dimethylformamid/Methylenchlorid durch 100% Methylenchlorid und 1-[4-(5-Hydroxyindol-3-yl)piperidin-1-sulfonyl]piperidin-2-(RS)-carbonsäure durch 6-(Benzyloxycarbonyl)amino-2-(R)-{[4-(4-chlorphenyl)piperazin-1-sulfonyl]amino}hexansäure [hergestellt, wie im vorstehenden Beispiel 9 beschrieben] ersetzt wurde, wurde N-Hydroxy-6-(benzyloxycarbonyl)-amino-2-(R)-{[4-(4-chlorphenyl)piperazin-1-sulfonyl]amino}hexanoamid erhalten.

Beispiel 18

Synthese von N-Hydroxy-1-[4-(pyrrol-3-yl)piperidin-1-sulfonyl]piperidin-2-(R)-carboxamid

Schritt 1

40 Eine Lösung von N-tert.-Butoxycarbonyl-4-piperidon (7,77 g, 39 mMol) in Methylenchlorid (200 ml) wurde bei 0°C mit Trifluoressigsäure (70 ml) versetzt, die resultierende Lösung ließ man innerhalb von 1,5 Stunden auf RT erwärmen. Das Reaktionsgemisch wurde in vacuo eingeeengt, unter Hochvakuum drei Stunden getrocknet und mit 25% Wasser/Dioxan (70 ml) versetzt. Diese Lösung wurde mit Natriumcarbonat (8,3 g, 78 mMol) und 2-(R)-Methoxycarbonylpiperidin-1-sulfamoylchlorid (3,5 g, 15,6 mMol) versetzt und die resultierende Suspension bei RT schnell gerührt. Nach 24 Stunden wurde das Reaktionsgemisch filtriert und das Filtrat mit Essigsäureethylester (150 ml) und Wasser (200 ml) verdünnt und mit 1 M HCl angesäuert. Die wäbrige Phase wurde mit Essigsäureethylester extrahiert und die vereinigten organischen Phasen mit Kochsalzlösung gewaschen, über MgSO₄ getrocknet und eingeeengt, wodurch Methyl-1-(4-piperidon-1-sulfonyl)piperidin-2-(R)-carboxylat als hellgelbes Öl erhalten wurde (96%), das ohne weitere Reinigung eingesetzt wurde.

Schritt 2

55 Eine Lösung von N-Triisopropylsilylpyrrol (1,62 ml, 6,57 mMol) in Methylenchlorid (50 ml) wurde zu einer Lösung von Methyl-1-(4-piperidon-1-sulfonyl)piperidin-2-(R)-carboxylat [hergestellt, wie im vorstehenden Schritt 1 beschrieben] und Trimethylsilyltrifluormethansulfonat (2,54 ml, 13,14 mMol) in Methylenchlorid (110 ml) bei -78°C innerhalb von 1,5 Stunden zugegeben. Triethylsilan (4,2 ml, 26,28 mMol) wurde zugefügt und das Reaktionsgemisch nach zwei Stunden mit gesättigtem Natriumbicarbonat und Kochsalzlösung gewaschen und über MgSO₄ getrocknet. Das Lösungsmittel wurde in vacuo verdampft und der Rückstand chromatographiert (SiO₂, 10 bis 20% Essigsäureethylester/Hexan), wodurch Methyl-1-[4-(1-triisopropylsilylpyrrol-3-yl)piperidin-1-sulfonyl]piperidin-2-(R)-carboxylat erhalten wurde, das im nächsten Schritt ohne weitere Reinigung eingesetzt wurde.

Schritt 3

65 Tetrabutylammoniumfluorid (2,45 ml, 2,45 mMol) wurde zu einer Lösung von Methyl-1-[4-(1-triisopropylsilylpyrrol-3-yl)piperidin-1-sulfonyl]piperidin-2-(R)-carboxylat (2,5 g, 4,89 mMol) [hergestellt, wie im vorstehenden Schritt 2 beschrieben] in Tetrahydrofuran (48 ml) bei 0°C zugegeben. Nach 30 Minuten wurde das Reaktionsgemisch mit Essigsäure

reethylester verdünnt, mit Wasser und Kochsalzlösung gewaschen, über $MgSO_4$ getrocknet und in vacuo eingeeengt. Der Rückstand wurde chromatographiert (SiO_2 , 15 bis 40% Essigsäureethylester/Hexan), wodurch Methyl-1-[4-(pyrrol-3-yl)piperidin-1-sulfonyl]piperidin-2-(R)-carboxylat als klares Öl erhalten wurde (31%). Diese Substanz wurde in 1-[4-(Pyrrol-3-yl)-piperidin-1-sulfonyl]piperidin-2-(R)-carbonsäure (93%) umgewandelt, indem das in Beispiel 11, Schritt 1, beschriebene Verfahren durchgeführt wurde, wobei jedoch Methyl-(R)-2-[[4-(5-chlorpyridin-2-yloxy)piperidin-1-sulfonyl]amino]-3-methylbutyrat durch Methyl-1-[4-(pyrrol-3-yl)piperidin-1-sulfonyl]-piperidin-2-(R)-carboxylat ersetzt wurde.

Schritt 4

Bei Anwendung des im vorstehenden Beispiel 17, Schritt 4, beschriebenen Verfahrens, wobei jedoch 30% Dimethylformamid/Methylenchlorid durch 100% Methylenchlorid und 1-[4-(5-Hydroxyindol-3-yl)piperidin-1-sulfonyl]piperidin-2-(RS)-carbonsäure durch 1-[4-(Pyrrol-3-yl)piperidin-1-sulfonyl]piperidin-2-(R)-carbonsäure [hergestellt, wie im vorstehenden Schritt 3 beschrieben] ersetzt wurde, wurde N-Hydroxy-1-[4-(pyrrol-3-yl)piperidin-1-sulfonyl]piperidin-2-(R)-carboxamid als weißer Feststoff erhalten (21%).

Beispiel 19

Synthese von N-Hydroxy-1-[4-(5-cyano-1-methansulfonylindol-3-yl)-piperidin-1-sulfonyl]piperidin-2-(R)-carboxamid

Schritt 1

Eine Lösung von 5-Cyanoindol (10,00 g, 70,34 mMol) in Acetonitril (120 ml) wurde zu einer Lösung von 1-Benzoyloxycarbonyl-4-piperidon (8,20 g, 35,17 mMol) und Trimethylsilyltrifluormethansulfonat (6,80 ml, 35,17 mMol) in Acetonitril (230 ml) mit Hilfe eines Einlauftrichters bei 0°C innerhalb von 1,5 Stunden zugegeben. Triethylsilan (4,2 ml, 26,28 mMol) wurde bei 0°C zugefügt, anschließend ließ man das Reaktionsgemisch nach und nach innerhalb von zwei Stunden auf RT erwärmen. Das Reaktionsgemisch wurde mit Essigsäureethylester verdünnt und mit gesättigtem Natriumbicarbonat und Kochsalzlösung gewaschen, über $MgSO_4$ getrocknet und in vacuo eingeeengt. Der Rückstand wurde mit Acetonitril (300 ml) und Hexan (200 ml) verdünnt und 20 Minuten gerührt. Die organischen Anteile wurden in vacuo entfernt und der Rückstand chromatographiert (SiO_2 , 20 bis 40% Essigsäureethylester/Hexan), wodurch 1-Benzoyloxycarbonyl-4-(5-cyanoindol-3-yl)piperidin als weißer kristalliner Feststoff erhalten wurde (59%).

Schritt 2

Natriumhydrid (115 mg, 4,8 mMol) wurde zu einer Lösung von 1-Benzoyloxycarbonyl-4-(5-cyanoindol-3-yl)piperidin (1,5 g, 4,17 mMol) [hergestellt, wie im vorstehenden Schritt 1 beschrieben] in Dimethylformamid (12 ml) bei 0°C zugegeben. Nach 30 Minuten wurde Methansulfonylchlorid (0,81 ml, 10,43 mMol) zugefügt, und nach 2,5 Stunden Rühren ließ man das Reaktionsgemisch innerhalb von einer Stunde auf RT erwärmen. Das Reaktionsgemisch wurde mit Essigsäureethylester (100 ml) verdünnt und mit Wasser und Kochsalzlösung gewaschen und über $MgSO_4$ getrocknet. Die organischen Anteile wurden in vacuo verdampft und der Rückstand chromatographiert (PTLC, SiO_2 , 40% Essigsäureethylester/Hexan), wodurch 1-Benzoyloxycarbonyl-4-(5-cyano-1-methansulfonylindol-3-yl)piperidin als hellgelbes Öl erhalten wurde (54%).

Schritt 3

10% Palladium/Kohlenstoff (0,49 g) wurde zu einer Lösung von 1-Benzoyloxycarbonyl-4-(5-cyano-1-methansulfonylindol-3-yl)piperidin (0,98 g, 2,24 mMol) [hergestellt, wie im vorstehenden Schritt 2 beschrieben] in 80% Ethanol/Tetrahydrofuran (10 ml) unter einer Argonatmosphäre zugegeben. Das Reaktionsgemisch wurde unter einer Atmosphäre von Wasserstoffgas (1 atm) zwei Stunden gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde entgast, durch Celite filtriert und in vacuo eingeeengt, wodurch 4-(5-Cyano-1-methansulfonylindol-3-yl)piperidin als weißer Feststoff erhalten wurde (97%). Diese Substanz wurde in N-Hydroxy-1-[4-(5-cyano-1-methansulfonylindol-3-yl)piperidin-1-sulfonyl]-piperidin-2-(R)-carboxamid umgewandelt, indem sie in 4-(5-Cyano-1-methansulfonylindol-3-yl)piperidin-1-sulfonylchlorid umgewandelt wurde, wobei das in Beispiel 16, Schritt 1, beschriebene Verfahren verwendet wurde, das Sulfonylchlorid mit (R)-Pipicolinsäure-(L)-tartrat-Salz gekoppelt wurde, wodurch 1-[4-(5-Cyano-1-methansulfonylindol-3-yl)piperidin-1-sulfonyl]piperidin-2-(R)-carbonsäure (86%) erhalten wurde, indem wie in Beispiel 14, Schritt 6, verfahren wurde, und anschließend die Säure in die Endverbindung umgewandelt wurde, wobei das Verfahren von Beispiel 16, Schritte 3 und 5, verwendet wurde; F: 143,3–143,9°C.

Bei Anwendung des in Beispiel 19, Schritt 3, beschriebenen Verfahrens, wobei jedoch 1-Benzoyloxycarbonyl-4-(5-cyano-1-methansulfonylindol-3-yl)piperidin durch 1-Benzoyloxycarbonyl-4-[5-cyano-1-(2-trimethylsilylethansulfonyl)indol-3-yl]piperidin [hergestellt, wie im Beispiel 14, Schritt 2, wobei jedoch 1-Benzoyloxycarbonyl-4-(5-cyanoindol-3-yl)piperidin anstelle von N-tert.-Butoxycarbonyl-4-(5-fluorindol-3-yl)piperidin eingesetzt wurde] ersetzt wurde, wurde 4-[5-Cyano-1-(2-trimethylsilylethansulfonyl)indol-3-yl]piperidin erhalten.

Synthese von N-Hydroxy-1-[4-(5-cyanoindol-3-yl)piperidin-1-sulfonyl]-4-(N,N-dimethylaminosulfonyl)piperazin-2-(R)-carboxamid

5

Schritt 1

N,N-Dimethylsulfamoylchlorid (0,14 ml, 1,31 mMol), Natriumcarbonat (0,46 g, 4,37 mMol) und Wasser (3 ml) wurden zu einer Lösung von N-Benzoyloxy-1-[4-[5-cyano-1-(2-trimethylsilylethansulfonyl)indol-3-yl]piperidin-1-sulfonyl]-1,4-piperazin-2-(R)-carboxamid (0,6 g, 0,87 mMol) [hergestellt aus 4-[5-Cyano-1-(2-trimethylsilylethansulfonyl)indol-3-yl]piperidin durch die in Beispiel 19, Schritt 3, Beispiel 14, Schritt 4, und Beispiel 15, Schritte 4 und 5, beschriebenen Verfahren] in Dioxan (6 ml) bei RT zugegeben. Nach einer Stunde wurde das Reaktionsgemisch mit 1 M HCl angesäuert und in vacuo eingeeengt. Die wäßrige Phase wurde mit Essigsäureethylester (75 ml) und Wasser verdünnt. Die organischen Anteile wurden mit Kochsalzlösung gewaschen, über MgSO₄ getrocknet und in vacuo eingeeengt. Der Rückstand wurde chromatographiert (PTLC, SiO₂, 35% Essigsäureethylester/Hexan), wodurch N-Benzoyloxy-1-[4-[5-cyano-1-(2-trimethylsilylethansulfonyl)indol-3-yl]piperidin-1-sulfonyl]-4-(N,N-dimethylaminosulfonyl)piperazin-2-(R)-carboxamid als weißer Feststoff erhalten wurde (71%).

20

Schritt 2

Eine Lösung von Tetrabutylammoniumfluorid in Tetrahydrofuran (1,54 ml, 1,54 mMol) wurde zu einer Lösung von N-Benzoyloxy-1-[4-[5-cyano-1-(2-trimethylsilylethansulfonyl)indol-3-yl]piperidin-1-sulfonyl]-4-(N,N-dimethylaminosulfonyl)piperazin-2-(R)-carboxamid (0,49 g, 0,62 mMol) zugegeben und das Reaktionsgemisch 30 Minuten in ein Ölbad von 55°C gestellt. Der Reaktionsansatz wurde mit 1 M HCl verdünnt und in vacuo eingeeengt. Der Rückstand wurde mit Essigsäureethylester extrahiert und die organische Schicht mit Kochsalzlösung gewaschen, über MgSO₄ getrocknet und in vacuo eingeeengt, wodurch N-Benzoyloxy-1-[4-(5-cyanoindol-3-yl)piperidin-1-sulfonyl]-4-(N,N-dimethylaminosulfonyl)piperazin-2-(R)-carboxamid als hellbrauner Feststoff erhalten wurde (99%). Diese Substanz wurde in N-Hydroxy-1-[4-(5-cyanoindol-3-yl)piperidin-1-sulfonyl]-4-(N,N-dimethylamino-sulfonyl)piperazin-2-(R)-carboxamid umgewandelt, indem das Verfahren von Beispiel 16, Schritt 5, durchgeführt wurde.

Bei Anwendung des in Beispiel 20, Schritt 1, beschriebenen Verfahrens, wobei jedoch N-Benzoyloxy-1-[4-[5-cyano-1-(2-trimethylsilylethansulfonyl)indol-3-yl]piperidin-1-sulfonyl]-1,4-piperazin-2-(R)-carboxamid durch N-tert.-Butoxy-4-[4-(4-chlorbenzoyl)-piperidin-1-sulfonyl]amino-piperidin-4-carboxamid [hergestellt, wie im vorstehenden Beispiel 15 beschrieben] ersetzt wurde, wurde N-tert.-Butoxy-4-[4-(4-chlorbenzoyl)-piperidin-1-sulfonyl]amino-1-methansulfonylpiperidin-4-carboxamid erhalten. Diese Substanz wurde in N-Hydroxy-4-[4-(4-chlorbenzoyl)piperidin-1-sulfonyl]amino-1-methansulfonylpiperidin-4-carboxamid umgewandelt, indem das Verfahren von Beispiel 10, Schritt 2, durchgeführt wurde.

Beispiel 21

Synthese von N-Hydroxy-1-[4-[5-(4-chlorphenyl)pyrrol-2-yl]piperidin-1-sulfonyl]piperidin-2-(R)-carboxamid

40

Schritt 1

Eine Lösung von 2-(4-Chlorphenyl)pyrrol (409 mg, 2,3 mMol) in Methylenchlorid (15 ml) wurde zu einer Lösung von Trimethylsilyltrifluormethansulfonat (0,45 ml, 2,3 mMol) und Methyl-(R)-1-(4-piperidon-1-sulfonyl)piperidin-2-carboxylat (700 mg, 2,3 mMol) [hergestellt, wie in Beispiel 18, Schritt 1, beschrieben] in Methylenchlorid (20 ml) bei 0°C innerhalb eines Zeitraums von 15 Minuten zugegeben. Triethylsilan (0,71 ml, 9,2 mMol) wurde zugefügt und der Ansatz nach zehnmütigem Rühren mit gesätt. Natriumbicarbonatlösung (35 ml) versetzt. Das Reaktionsgemisch wurde zweimal mit Methylenchlorid extrahiert und die vereinigten organischen Extrakte mit Kochsalzlösung gewaschen und über MgSO₄ getrocknet. Die organischen Extrakte wurden in vacuo eingeeengt und der Rückstand chromatographiert (SiO₂, 25% Essigsäureethylester/Hexan), wodurch Methyl-1-[4-[5-(4-chlorphenyl)pyrrol-2-yl]piperidin-1-sulfonyl]piperidin-2-(R)-carboxylat als weißer Feststoff erhalten wurde (47%). Diese Substanz wurde in N-Hydroxy-1-[4-[5-(4-chlorphenyl)pyrrol-2-yl]piperidin-1-sulfonyl]piperidin-2-(R)-carboxamid (47%) umgewandelt, indem das Verfahren von Beispiel 11, Schritt 1, und Beispiel 17, Schritt 4, durchgeführt wurde.

55

Beispiel 22

Synthese von N-Hydroxy-6-amino-2-(R)-[4-(4-chlorphenyl)piperazin-1-sulfonyl]amino}hexanoamid

60

Schritt 1

Trimethylsilyliodid (0,026 ml, 0,19 mMol) wurde zu einer Lösung von N-Hydroxy-6-(benzyloxycarbonyl)amino-2-(R)-[4-(4-chlorphenyl)piperazin-1-sulfonyl]amino}hexanoamid (103 mg, 0,19 mMol) [hergestellt, wie in Beispiel 17, Schritt 3, beschrieben] in Acetonitril (2 ml) bei 0°C zugefügt. Das Reaktionsgemisch ließ man auf RT erwärmen, und weiteres Trimethylsilyliodid (0,47 mMol, 0,065 ml) wurde in 0,5 Äquiv.-Portionen innerhalb von 2,5 Stunden zugegeben. Methanol (1,0 ml) wurde zugefügt und das Reaktionsgemisch in vacuo eingeeengt. Der Rückstand wurde chromatographiert (SiO₂, 2 bis 10% Methanol/Methylenchlorid), wodurch N-Hydroxy-6-amino-2-(R)-[4-(4-chlorphenyl)piperazin-1-sulfonyl]amino}hexanoamid als hellbrauner Feststoff erhalten wurde (43,5%).

Beispiel 23

Synthese von N-Hydroxy-1-[4-(5-fluorindol-3-yl)piperidin-1-sulfonyl]-4-cyclopropylmethylpiperazin-2-(R)-carboxamid

Eine Lösung von N-Benzoyloxy-1-[4-[5-fluor-1-(2-trimethylsilylethansulfonyl)indol-3-yl]piperidin-1-sulfonyl]piperazin-2-(R)-carboxamid (424 mg, 0,68 mMol) [hergestellt durch das in Beispiel 15, Schritte 4 und 5, beschriebene Verfahren, wobei jedoch 4-(4,5,6,7-Tetrafluorindol-3-yl)piperidinsulfamoylchlorid durch 4-[5-Fluor-1-(2-trimethylsilylethansulfonyl)indol-3-yl]piperidinsulfamoylchlorid ersetzt wurde] in DMF (3 ml) wurde mit Kaliumcarbonat (470 mg, 3,4 mMol) und Cyclopropylmethylbromid (101 mg, 0,75 mMol) versetzt und die Suspension 24 Stunden kräftig bei RT gerührt. Sodann wurde Wasser zugefügt und das Reaktionsgemisch mit Essigsäureethylester extrahiert. Die organische Schicht wurde mit Kochsalzlösung gewaschen, über MgSO₄ getrocknet und in vacuo eingeeengt. Der Rückstand wurde chromatographiert (SiO₂, PTLC, 50% Essigsäureethylester/Hexan), wodurch N-Benzoyloxy-1-[4-[5-fluor-1-(2-trimethylsilylethansulfonyl)indol-3-yl]piperidin-1-sulfonyl]-4-cyclopropylmethylpiperazin-2-(R)-carboxamid als hellgelbes Öl erhalten wurde. Diese Substanz wurde in N-Hydroxy-1-[4-(5-fluorindol-3-yl)piperidin-1-sulfonyl]-4-cyclopropylmethylpiperazin-2-(R)-carboxamid umgewandelt, indem das in Beispiel 20, Schritt 2, beschriebene Verfahren durchgeführt wurde.

Beispiel 24

Synthese von N-Hydroxy-1-[4-(4-chlorbenzoyl)piperidin-1-sulfonyl]-4-aminocarbonylpiperazin-2-(R)-carboxamid

Schritt 1

Eine Lösung von N-tert.-Butoxy-1-[4-(4-chlorbenzoyl)piperidin-1-sulfonyl]piperazin-2-(R)-carboxamid [hergestellt, wie im vorstehenden Beispiel 15 beschrieben] (600 mg, 1,23 mMol) in Methylenchlorid (8 ml) wurde mit Triethylamin (0,15 ml, 1,1 mMol) und tert.-Butylisocyanat (0,15 ml, 1,33 mMol) versetzt. Das Reaktionsgemisch wurde vier Stunden gerührt, in vacuo eingeeengt und der Rückstand chromatographiert (SiO₂, PTLC, 50% Essigsäureethylester/Hexan), wodurch N-tert.-Butoxy-4-tert.-butylaminocarbonyl-1-[4-(4-chlorbenzoyl)piperidin-1-sulfonyl]piperazin-2-(R)-carboxamid als klares Öl erhalten wurde (75%).

Schritt 2

Trifluoressigsäure (15 ml) wurde zu N-tert.-Butoxy-4-tert.-butylaminocarbonyl-1-[4-(4-chlorbenzoyl)piperidin-1-sulfonyl]piperazin-2-(R)-carboxamid (0,45 g, 0,92 mMol) [hergestellt, wie im vorstehenden Schritt 2 beschrieben] zugegeben und das Reaktionsgemisch 36 Stunden gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde in vacuo eingeeengt und der Rückstand chromatographiert (SiO₂, PTLC, 10% Methanol/Methylenchlorid), wodurch N-Hydroxy-1-[4-(4-chlorbenzoyl)piperidin-1-sulfonyl]-4-aminocarbonylpiperazin-2-(R)-carboxamid als hellrosa Feststoff erhalten wurde (55%).

Beispiel 25

Synthese von N-Hydroxy-2-(R)-{[4-(4-chlorphenylaminocarbonyl)piperazin-1-sulfonyl]amino}propionamid

Schritt 1

Salzsäuregas ließ man 10 Minuten durch eine Lösung von Methyl-2-(R)-[(4-tert.-butoxycarbonyl)piperazin-1-sulfonyl]amino}propionat (3,6 g, 10,7 mMol) [hergestellt nach dem in Beispiel 2 beschriebenen Verfahren, wobei jedoch 4-(5-Chlorpyridin-2-yloxy)piperidin und D-Valinmethylester durch 1-tert.-Butoxycarbonyl-1,4-piperazin bzw. D-Alaninmethylester ersetzt wurden] in 10% Dioxan/Methylenchlorid (100 ml) durchperlen. Das Reaktionsgemisch wurde vier Stunden bei RT gerührt und in vacuo eingeeengt, wodurch Methyl-2-(R)-[(piperazin-1-sulfonyl)amino}propionat als weißer Feststoff erhalten wurde (91%), der ohne weitere Reinigung eingesetzt wurde.

Schritt 2

Eine Lösung von 4-Chlorphenylisocyanat (0,33 g, 2,14 mMol) in Diethylether (30 ml) wurde mit Methyl-2-(R)-[(piperazin-1-sulfonyl)amino}propionat (0,42 g, 1,8 mMol) [hergestellt, wie im vorstehenden Schritt 1 beschrieben] versetzt. Das Reaktionsgemisch wurde zwei Stunden bei RT gerührt und filtriert. Der Feststoff wurde mit weiterem Ether gewaschen und der Feststoff gesammelt, wodurch Methyl-2-(R)-{[4-(4-chlorphenylaminocarbonyl)piperazin-1-sulfonyl]amino}propionat erhalten wurde (55%). Diese Substanz wurde in N-Hydroxy-2-(R)-{[4-(4-chlorphenylaminocarbonyl)piperazin-1-sulfonyl]amino}propionamid umgewandelt, wobei das Verfahren von Beispiel 13 durchgeführt wurde. Bei Anwendung des in Beispiel 25, Schritt 2, beschriebenen Verfahrens, wobei jedoch 4-Chlorphenylisocyanat durch 4-Chlorbenzylisocyanat ersetzt wurde, wurde N-Hydroxy-2-(R)-{[4-(4-chlorbenzylaminocarbonyl)piperazin-1-sulfonyl]amino}propionamid erhalten.

Beispiel 26

Synthese von N-Hydroxy-2-(R)-{[4-(5-chlorpyridin-2-yl)piperazin-1-sulfonyl]amino}-3-(phenylthio)propionamid

Schritt 1

Salzsäuregas ließ man 20 Minuten bei RT durch eine Lösung von N-tert.-Butoxy-2-(R)-tert.-butoxycarbonylamino-3-(phenylthio)propionamid (3,45 g, 9,16 mMol) [hergestellt, wie in Beispiel 10, Schritt 1, beschrieben, wobei 1-[4-(4-Chlorbenzoyl)piperidin-1-sulfonyl]piperidin-2-(R)-carbonsäure durch 2-(R)-tert.-Butoxycarbonylamino-3-(phenylthio)propionsäure ersetzt wurde] in Methylchlorid durchperlen. Nach zwei Stunden wurde das Reaktionsgemisch in vacuo eingeeengt, wodurch N-tert.-Butoxy-2-(R)-amino-3-(phenylthio)propionamid-HCl-Salz als weißer Feststoff erhalten wurde (79%), diese Substanz wurde ohne weitere Reinigung eingesetzt.

Schritt 2

Eine Lösung von N-tert.-Butoxy-2-(R)-amino-3-(phenylthio)propionamid-HCl-Salz (0,40 g, 1,31 mMol) und Triethylamin (0,3 ml, 2,6 mMol) in Tetrahydrofuran (25 ml) wurde mit 4-(5-Chlorpyridin-2-yl)piperazinsulfamoylchlorid (0,39 g, 1,31 mMol) versetzt. Das Reaktionsgemisch wurde über Nacht unter Rückfluß gerührt und in vacuo eingeeengt. Der Rückstand wurde mit Essigsäureethylester (70 ml) verdünnt, mit Wasser und Kochsalzlösung gewaschen und über MgSO₄ getrocknet. Die organischen Anteile wurden in vacuo eingeeengt und der Rückstand chromatographiert (SiO₂, 30% Essigsäureethylester/Hexan), wodurch N-tert.-Butoxy-2-(R)-{[4-(5-chlorpyridin-2-yl)piperazin-1-sulfonyl]amino}-3-(phenylthio)propionamid als weißer Feststoff erhalten wurde (23%). Diese Substanz wurde in N-Hydroxy-2-(R)-{[4-(5-chlorpyridin-2-yl)piperazin-1-sulfonyl]amino}-3-(phenylthio)propionamid umgewandelt, indem das Verfahren von Beispiel 24, Schritt 2, durchgeführt wurde.

Beispiel 27

Synthese von N-Hydroxy-1-[[4-(4-chlorphenyl)piperazin-1-sulfonyl]amino]-cyclohexan-1-carboxamid

Schritt 1

Eine Suspension von Methyl-1-aminocyclohexan-1-carboxylat-HCl-Salz (4,06 g, 20,9 mMol) in Acetonitril (37 ml) wurde mit Sulfurylchlorid (26,2 ml, 326 mMol) und Antimonpentachlorid (0,17 ml, 2,4 mMol) versetzt. Das Reaktionsgemisch wurde über Nacht bei 80°C erhitzt, wofür eine Calciumsulfat-Trockenröhre verwendet wurde. Das Reaktionsgemisch wurde in vacuo eingeeengt, wodurch Methyl-1-(chlorosulfonylamino)cyclohexan-1-carboxylat als gelbes Öl erhalten wurde (85%), das ohne weitere Reinigung eingesetzt wurde. Diese Substanz wurde in N-Hydroxy-1-[[4-(4-chlorphenyl)piperazin-1-sulfonyl]amino]cyclohexan-1-carboxamid umgewandelt, wobei das Verfahren von Beispiel 2 und Beispiel 13 durchgeführt wurde, mit der Ausnahme, daß das Reaktionsgemisch bei 45°C erwärmt wurde.

Beispiel 28

Synthese von N-Hydroxy-4-(N,N-dimethylaminocarbonyl)-1-[4-(4-fluorphenyl)-1,2,3,6-tetrahydropyridin-1-sulfonyl]piperazin-2-(R)-carboxamid

Schritt 1

Piperazin-2(R)-carbonsäure-Dihydrochlorid (5,0 g, 24,6 mMol) wurde in Hexamethyldisilazan (50 ml) suspendiert. Das Reaktionsgemisch wurde bei etwa 120°C erhitzt, so daß eine vollständige Auflösung erreicht wurde, und anschließend auf etwa 80°C abgekühlt. Eine Lösung von Dimethylcarbamoylchlorid (3,18 g, 29,5 mMol) in Acetonitril (5 ml) wurde zugefügt und das Reaktionsgemisch über Nacht bei etwa 80°C gerührt. Eine Lösung von 4-(4-Fluorphenyl)-1,2,3,6-tetrahydropyridinsulfamoylchlorid (5,4 g, 19,58 mMol) in Acetonitril (10 ml) wurde zugegeben und das resultierende Reaktionsgemisch bei etwa 80°C gerührt, bis die Umsetzung vollständig abgelaufen war (anschließend folgte eine HPLC). Das Reaktionsgemisch wurde abgekühlt und sodann mit Methanol gequenchet. Die resultierende Aufschlämmung wurde eingeeengt und in Wasser eingebracht. Die wäßrige Aufschlämmung wurde mit Ammoniumhydroxid alkalisch gemacht und anschließend mit Dichlormethan gewaschen. Die wäßrige Phase wurde mit verdünnter HCl angesäuert und mit Dichlormethan extrahiert. Die organischen Extrakte wurden mit Wasser gewaschen und sodann zur Trockene eingedampft, wodurch 4-(N,N-Dimethylaminocarbonyl)-1-[4-(4-fluorphenyl)-1,2,3,6-tetrahydropyridinsulfonyl]piperazin-2-(R)-carbonsäure (6,1 g) als beigefarbener Feststoff erhalten wurde.

Schritt 2

4-N,N-Dimethylaminocarbonyl-1-[4-(4-fluorphenyl)-1,2,3,6-tetrahydropyridinsulfonyl]piperazin-2(R)-carbonsäure (1,0 g, 2,27 mMol) [hergestellt, wie im vorstehenden Schritt 1 beschrieben] wurde in Dichlormethan (8 ml), enthaltend DMF (0,05 ml), suspendiert. Das Reaktionsgemisch wurde auf -5°C gekühlt und Oxalylchlorid (340 mg, 2,67 mMol), gelöst in Dichlormethan (1 ml), zugegeben. Das Reaktionsgemisch wurde langsam auf etwa 15°C erwärmt und etwa zwei Stunden gerührt, wodurch eine klare Lösung erhalten wurde. Das Reaktionsgemisch wurde auf etwa -10°C abgekühlt und langsam mit einem Reaktionsgemisch aus wäßrigem Hydroxylamin (48%, 0,85 g, 12,35 mMol), THF (4,8 ml) und tert.-Butanol (1,9 g) versetzt, wobei die Reaktionstemperatur unter 5°C gehalten wurde. Das Reaktionsgemisch

wurde etwa eine Stunde bei 5 bis 15°C gerührt und anschließend durch Vakuumdestillation in Acetonitril (15 ml) überführt. Wasser (10 ml) wurde zugegeben, wodurch eine klare Lösung erhalten wurde. Acetonitril wurde langsam unter vermindertem Druck abdestilliert, so daß die Kristallisation induziert wurde. Nachdem ein Endvolumen von etwa 15 ml erreicht war, wurde die Destillation beendet und die resultierende Aufschlämmung eine Stunde bei Raumtemperatur gerührt. Das ausgefallene Produkt wurde durch Filtration isoliert, nacheinander mit Wasser, Ethanol und Isopropylacetat gewaschen und anschließend unter Vakuum getrocknet, wodurch N-Hydroxy-4-(N,N-dimethylaminocarbonyl)-1-[4-(4-fluorphenyl)-1,2,3,6-tetrahydropyridin-1-sulfonyl]piperazin-2-(R)-carboxamid (850 mg) als farbloser kristalliner Feststoff erhalten wurde.

1. Bei Anwendung des in Beispiel 28, Schritt 4, beschriebenen Verfahrens, wobei jedoch 4-(4-Fluorphenyl)-1,2,3,6-tetrahydropyridinsulfamoylchlorid durch Dimethylaminosulfamoylchlorid ersetzt wurde und 3 Äquivalente von Trimethylsilylcyano eingesetzt wurden, wurde 1-Benzylloxycarbonyl-4-dimethylamino-sulfonylpiperazin-2-(RS)-carbonsäure erhalten. Diese Substanz wurde in N-Hydroxy-4-(N,N-dimethylaminosulfonyl)-1-[4-(4-fluorphenyl)-1,2,3,6-tetrahydropyridin-1-sulfonyl]piperazin-2-(RS)-carboxamid umgewandelt, indem das im vorstehenden Beispiel 28, Schritte 3 bis 5, beschriebene Verfahren durchgeführt wurde.
2. Bei Anwendung des im vorstehenden Beispiel 28, Schritt 1, beschriebenen Verfahrens, wobei jedoch 1-Benzylloxycarbonyl-4-tert.-butoxycarbonylpiperazin-2-(R)-carbonsäure durch Benzyl-1-benzylloxycarbonyl-4-tert.-butoxycarbonylpiperazin-2-(RS)-carboxylat [hergestellt aus 1-Benzylloxycarbonyl-4-tert.-butoxycarbonylpiperazin-2-(RS)-carbonsäure, wie in Ono, N., et al., Bull. Chem. Soc. Jpn. 51 (1978), 2401, beschrieben] ersetzt wurde, wurde Benzyl-1-benzylloxycarbonyl-piperazin-2-(RS)-carboxylat erhalten. Diese Substanz wurde zuerst in Benzyl-1-benzyloxy-carbonyl-4-(2,2,2-trifluorethyl)piperazin-2-(RS)-carboxylat überführt, indem sie mit 2,2,2-Trifluorethyltrichlormethansulfonat umgesetzt wurde, wie in Gao, Y., et al., J. Med. Chem. 33 (1990), 39, beschrieben, und anschließend in N-Hydroxy-1-[4-(4-fluorphenyl)-1,2,3,6-tetrahydropyridin-1-sulfonyl]-4-(2,2,2-trifluorethyl)piperazin-2-(RS)-carboxamid umgewandelt, wobei das in Beispiel 28, Schritte 3 bis 5, beschriebene Verfahren durchgeführt wurde.

Beispiel 29

Synthese von N-Hydroxy-4-(N,N-dimethylaminocarbonyl)-1-[4-(4-fluorphenyl)piperidin-1-sulfonyl]piperazin-2-(R)-carboxamid

Ein Gemisch aus 4-(N,N-Dimethylaminocarbonyl)-1-[4-(4-fluorphenyl)-1,2,3,6-tetrahydropyridin-1-sulfonyl]piperazin-2-(R)-carbonsäure (1,39 g, 3,16 mMol) [hergestellt, wie im vorstehenden Beispiel 28, Schritte 1 bis 4, beschrieben] und 10% Pd/Kohlenstoff (0,7 g) in 10% Tetrahydrofuran/Ethanol (45 ml) wurde unter einer Wasserstoffatmosphäre (1 atm) über Nacht gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde mit einem Überschuß an Ethanol durch Celite filtriert und das Filtrat in vacuo eingengt, wodurch 4-(N,N-Dimethylaminocarbonyl)-1-[4-(4-fluorphenyl)piperidin-1-sulfonyl]piperazin-2-(R)-carbonsäure als weißer Feststoff erhalten wurde (88%). Diese Substanz wurde in N-Hydroxy-4-dimethylaminocarbonyl-1-[4-(4-fluorphenyl)piperidin-1-sulfonyl]piperazin-2-(R)-carboxamid umgewandelt, indem das im vorstehenden Beispiel 28, Schritt 5, beschriebene Verfahren durchgeführt wurde,

Beispiel 30

Formulierungsbeispiele

Im folgenden sind repräsentative pharmazeutische Formulierungen angegeben, die eine Verbindung der Formel I enthalten.

Formulierung als Tabletten

Die folgenden Bestandteile werden gründlich gemischt und in einmal gekerbte Tabletten gepreßt.

Bestandteil	Menge pro Tablette, mg
erfindungsgemäße Verbindung	400
Maisstärke	50
Croscarmellose-Natrium	25
Lactose	120
Magnesiumstearat	5

Formulierung als Kapsel

Die folgenden Bestandteile werden gründlich gemischt und in eine Hartgelatine-Kapsel gefüllt.

5	Bestandteil	Menge pro Kapsel, mg
	erfindungsgemäße Verbindung	200
	Lactose, sprühgetrocknet	148
10	Magnesiumstearat	2

Formulierung als Suspension

Durch Mischen der folgenden Bestandteile wird eine Suspension für die orale Verabreichung erhalten.

15	Bestandteil	Menge
	erfindungsgemäße Verbindung	1,0 g
	Fumarsäure	0,5 g
20	Natriumchlorid	2,0 g
	Methylparaben	0,15 g
	Propylparaben	0,05 g
	Kristallzucker	25,0 g
	Sorbit (70% Lösung)	13,00 g
25	Veegum K (Vunderbilt Co.)	1,0 g
	Geschmacksstoff	0,035 ml
	Farbstoff	0,5 mg
	destilliertes Wasser	auf 100 ml

Formulierung zur Injektion

Durch Mischen der folgenden Bestandteile wird eine Formulierung zur Injektion erhalten.

35	Bestandteil	Menge
	erfindungsgemäße Verbindung	0,2 mg bis 20 mg
	Natriumacetat-Pufferlösung, 0,4 M	2,0 ml
	HCl (1 N) oder NaOH (1 N)	auf geeigneten pH
40	Wasser (destilliert, steril)	auf 20 ml

Formulierung als Suppositorium

Ein Suppositorium mit einem Gesamtgewicht von 2,5 g wird hergestellt, indem die erfindungsgemäße Verbindung mit Witepsol® H-15 (Triglyceride mit gesättigten pflanzlichen Festtsäuren; Riches-Nelson, Inc., New York) gemischt wird, und hat die folgende Zusammensetzung:

45	erfindungsgemäße Verbindung	500 mg
	Witepsol® H-15	gleichwertig

Beispiel 31

Isolierung von Matrix-Metalloproteasen

Die katalytische Domäne der humanen Kollagenase-1 wurde als Fusionsprotein mit Ubiquitin in E. coli exprimiert, wie in Gehring, E. R., et al., J. Biol. Chem. 270 (1995), 22507, beschrieben. Nach der Reinigung des Fusionsproteins wurde die katalytische Domäne der Kollagenase-1 durch einstündige Behandlung mit 1 mM Aminophenylquecksilberacetat (APMA) bei 37°C freigesetzt und anschließend durch Zinkchelate-Chromatographie gereinigt.

Die humane Kollagenase-2 und Gelatinase B wurden in aktiver Form aus der Leukocytschicht ("buffy coat") isoliert, wie in Mookhtiar, K. A., et al., Biochemistry 29 (1990), 10620, beschrieben.

Das Propeptid und der katalytische Domäne-Teil der humanen Kollagenase-3 wurde in E. coli als N-terminales Fusionsprotein mit Ubiquitin exprimiert. Nach der Reinigung wurde die katalytische Domäne durch einstündige Behandlung mit 1 mM APMA bei 37°C freigesetzt und anschließend durch Zinkchelate-Chromatographie gereinigt.

Ratten-Kollagenase-3 wurde in aktiver Form aus Kulturmedien von glatten Muskelzellen des Uterus gereinigt, wie in Roswit, W. T., et al., Arch. Biochem. Biophys. 225 (1983), 285-295, beschrieben.

Der katalytische und Fibronectin-ähnliche Teil der humanen Progelatinase A wurde als Fusionprotein mit Ubiquitin in E. coli exprimiert. Die Tests wurden auf autolytisch aktiviertem Material durchgeführt.

Die Ratten-Progelatinase A wurde aus den Kulturmedien von Interleukin-1-stimulierten Keratinocyten gereinigt.

durch einstündige Behandlung mit 1 mM APMA bei 37°C aktiviert und anschließend dialysiert, wodurch überschüssiges APMA entfernt wurde.

Humanes Prostromelysin-1 wurde aus Kulturmedium von Synovial-Fibroblasten durch Affinitätschromatographie gereinigt, wobei ein immobilisierter monoklonaler Antikörper eingesetzt wurde. Das Zymogen wurde durch einstündige Behandlung mit Trypsin (1,5 µg/ml) bei 23°C aktiviert, wodurch ein Gemisch aus 45 kD- und 28 kD-Substanzen erhalten wurde. Die katalytische Domäne des humanen Stromelysin-1 wurde durch Expression und Reinigung von Prostromelysin-1 aus *E. coli* hergestellt und mit 1 mM APMA eine Stunde bei 37°C aktiviert, worauf eine Dialyse folgte.

Das Ratten-Prostromelysin-1 wurde in Ovarzellen des Chinesischen Hamsters exprimiert und aus den Kulturmedien gereinigt. Es wurde durch 1 mM APMA eine Stunde bei 37°C aktiviert, worauf eine Dialyse folgte.

Das menschliche Promatrilysin wurde in Ovarzellen des Chinesischen Hamsters exprimiert und daraus gereinigt, wie in Barnett, J., et al., Prot. Expres. Pur. 5 (1994), 27, beschrieben. Das Zymogen wurde durch einstündige Behandlung mit 1 mM APMA bei 37°C aktiviert und anschließend durch Zinkchelate-Chromatographie gereinigt.

Beispiel 32

Hemmung von Matrix-Metalloproteasen in vitro

Die Aktivität von erfindungsgemäßen Verbindungen zur Hemmung von Matrix-Metalloproteasen wurde in vitro anhand der Hydrolyse von MCA-Pro-Leu-Gly-Leu-DPA-Ala-Arg-NH₂ (Bachem, Inc.) bei 37°C bestimmt, wie in Knight, C. G., et al., FEBS Lett. 296 (1992), 263–266, beschrieben.

Das Matrix-Metalloprotease-Enzym wurde mit einem Testpuffer (50 mM Tricin, pH 7,5, 200 mM NaCl, 10 mM CaCl₂, und 0,005% Brij-35) verdünnt, der 10 µMol des in DMSO gelösten vorstehenden Substrats enthält. Die in DMSO gelösten Verbindungen der vorliegenden Erfindung oder nur DMSO alleine (Kontrollproben) wurden so zugegeben, daß die Endkonzentration von DMSO in allen Testansätzen 2,5% betrug. Die Änderungen der Fluoreszenz wurden mit einem Perkin-Elmer LS-50B-Fluorimeter überwacht, wobei eine Anregungswellenlänge von 328 nm und eine Emissionswellenlänge von 393 nm verwendet wurden.

Die Verbindungen der vorliegenden Erfindung waren in diesem Test aktiv.

Die MMP-Hemmaktivitäten (ausgedrückt als IC₅₀, dies ist die Inhibitor-Konzentration, die eine Hemmung von 50% der Aktivität bewirkt, die in der Kontrolle vorliegt) einiger erfindungsgemäßer Verbindungen waren wie folgt:

Vbg #	Kollagenase-I, IC ₅₀ , nm	Kollagenase-III, IC ₅₀ , nm	Vbg #	Kollagenase-I, IC ₅₀ , nm	Kollagenase-III, IC ₅₀ , nm
1	550	660	262	88	0,13
16	22000	21	286	29	0,063
50	220	1,3	294	>50000	340
51	490	2,6	298	130	0,2
59	110	0,18	299	>50000	410
74	7600	0,73	309	>50000	500
102	338	0,92	315	NA	0,1
105	129	0,59	342	170	2,1
106	223	0,52	345	530	6,6
133	20000	18	355	650	56
177	9300	1,6	401	250	0,19
179	23	0,073	413	9300	260
242	67	0,063	414	>50000	3400
254	>50000	181	430	2200	890
255	120	0,19	431	>50000	6500
256	26000	33			

Abbau von Knorpelstückchen in vitro

Die Fähigkeit der erfindungsgemäßen Verbindungen, den Abbau der Kollagenmatrix zu hemmen (was durch die Freisetzung von Hydroxyprolin bestimmt wurde), wurde durch den Knorpelstückchen-Abbautest in vitro bestimmt, indem das Verfahren in einer etwas modifizierten Form durchgeführt wurde, das in Spirito, S., Doughty, E., et al., "Metalloproteinase inhibitors halt Kollagen breakdown in IL-1 induced bovine nasal cartilage cultures" Inflamm. Res. 44, Supp. 2, (1995), S131-S132, beschrieben wird.

Die Knorpellexplante, die aus Kniegelenken frisch geschlachteter Rinder präpariert wurden, wurden zum Kulturmedium zugegeben (Dulbeccos modifiziertes Eagle-Medium, Gibco # 21063-001, Gibco BRL Products, Gaithersburg, MD, ohne Phenolrot, jedoch mit HEPES und L-Glutamin und Fungizon, 2,5 µg/ml, Gentamicin, 50 µg/ml, Penicillin, 100 U/ml, und Streptomycin, 100 µg/ml). Die Kulturen wurden mit IL-1-α in einer Endkonzentration von 20 ng/ml stimuliert. Die Verbindungen der Formel (I) wurden in Konzentrationen zwischen 10 und 300 nm in DMSO zugegeben. Die Kontrollproben enthielten lediglich IL-1-α. Die Kulturen wurden bei 37°C in einer Atmosphäre von Luft mit 6% CO₂ 21 Tage inkubiert, während dieser Zeit wurde das Medium zweimal pro Woche gewechselt. Die Knorpelproben wurden entnommen, hydrolysiert und der Hydroxyprolin-Gehalt bestimmt. Die MMP-Hemmaktivität der Testsubstanzen wird erhalten aus dem Meßwert des Hydroxyprolin-Gehaltes in der Testgruppe, bezogen auf die mit Träger behandelte Gruppe (Kontrollgruppe).

Die MMP-Hemmaktivitäten einiger erfindungsgemäßer Verbindungen in diesem Test waren wie folgt:

Vbg #	% Schutz	Vbg #	% Schutz
50	71	60	89
51	35	100	68
59	54	242	27

Beispiel 34

Abbau von Knorpelstückchen in vivo

Die Aktivität der erfindungsgemäßen Verbindungen zur Hemmung der Zerstörung der Kollagenmatrix wurde durch den Knorpelstückchen-Implantationstest bei Ratten bestimmt, wobei das in Bishop, J., et al., J. Pharm. Tox. Methods 30 (1993), 19, beschriebene Verfahren etwas modifiziert wurde.

In diesem Test wurden Nasenknorpelstückchen von Rindern mit einem Gewicht von etwa 20 mg in Polyvinylschwämme eingebettet, die mit Mycobacterium tuberculosis getränkt waren, und in weibliche Lewis-Ratten subkutan implantiert. Nach einer Woche wurden die Testsubstanzen, gelöst in DMSO (wobei ein Volumen eingesetzt wurde, das ein Endvolumen von 5% ergab), an die weiblichen Ratten verabreicht, wobei die Präparate als Lösungen oder Suspensionen in einem wäßrigen Träger vorlagen, enthaltend 0,9% Natriumchlorid, 0,5% Natriumcarboxymethylcellulose, 0,4% Polysorbat 80, 0,9% Benzylalkohol (CMC-Träger). Die Kontrollratten erhielten nur den Träger alleine. Das Experiment wurde nach 8 oder 9 Tagen beendet. Die Proben wurden entfernt, gewogen, hydrolysiert und der Hydroxyprolin-Gehalt gemessen. Die MMP-Hemmaktivität der Testsubstanzen wird erhalten aus dem Meßwert des Hydroxyprolin-Gehaltes in der Testgruppe, bezogen auf die mit Träger behandelte Gruppe (Kontrollgruppe).

Die MMP-Hemmaktivitäten einiger erfindungsgemäßer Verbindungen in diesem Test waren wie folgt:

Vbg #	% Schutz	Vbg #	% Schutz
50	70	74	46
51	45	100	40
59	58	179	63

Beispiel 35

In vitro-Test der Hemmung der TNF-Freisetzung

Die Aktivität der erfindungsgemäßen Verbindungen zur Hemmung der TNF-Freisetzung wurde bestimmt, indem das in Pradines-Figueres, A. und Racz, C.R.H., J. Biol. Chem. 267 (32) (1992), 23261, beschriebene Verfahren in einer etwas modifizierten Form verwendet wurde.

Menschliche Monomac 6-Zellen (Ziegler-Heitbrock, H. W. L., et al., Int. J. Cancer 41 (1988), 456) wurden bei 37°C in RPMI 1640-Medium, das 10% fetales Kälberserum enthält, bis zu einer Dichte von 1×10^5 Zellen/ml gezüchtet. Jeweils 0,23 ml dieser Zellen wurden in jede Vertiefung einer Gewebekulturplatte gefüllt und die Zellen 15 Minuten inkubiert. Die Testverbindungen wurden im vorstehend erwähnten Medium gelöst und zugegeben und die Inkubation weitere

15 Minuten fortgesetzt. 10 µl eines Gemisches aus Lipopolysaccharid und Phorbol-12-myristat-13-acetat (LPS/PMA) wurde zugefügt, so daß die Endkonzentration des Lipopolysaccharids 10 ng/ml und die Endkonzentration von Phorbol-12-myristat-13-acetat 30 ng/ml betrug. Die Zellen wurden zwei Stunden inkubiert, danach wurde die Platte zentrifugiert, sodann das Medium entfernt und auf TNF-Gehalt analysiert. Die Analyse erfolgte unter Verwendung eines TNF Quantikine®-Immuntests (R & D Systems, Minneapolis, MN 55413), wobei die Anweisungen des Herstellers befolgt wurden.

Die Verbindungen der vorliegenden Erfindung waren in diesem Test aktiv.

Die TNF-α-Hemmaktivität der Testsubstanzen, d. h., die Meßwerte des TNF-α-Gehalts in der Testgruppe, bezogen auf die mit Träger behandelte Gruppe (Kontrollgruppe), war wie folgt:

Vbg #	Konz. µM	% Hemmung	Vbg #	Konz. µM	% Hemmung
1	10	< 15	298	2	70
16	10	< 15	299	2	90
50	10	< 15	309	2	94
74	10	17	313	2	73
102	10	56	314	2	72
105	10	20	315	2	86
106	10	41	319	2	81
133	10	32	321	2	93
177	10	< 15	355	10	< 15
179	10	< 15	375	2	85
242	10	85	381	2	10
254	10	94	384	10	96
255	10	97	401	10	97
256	10	79	402	10	93
262	2	90	409	10	86
294	2	97			

Beispiel 36

Hemmung der LPS-induzierten TNF-α-Produktion im in vivo-Test bei Mäusen

Die Aktivität der erfindungsgemäßen Verbindungen zur Hemmung der TNF-α-Freisetzung wurde bestimmt, wobei die Verfahren in einer etwas modifizierten Form verwendet wurden, die in Zanetti, G., Heumann, D., et al., "Cytokine production after intravenous or peritoneal Gram-negative bacterial challenge in mice", J. Immunol. 148 (1992), 1890, und Sekut, L., Menius, J.A., et al., "Evaluation of the significance of elevated levels of systemic and localized tumor necrosis factor in different animal models of inflammation", J. Lab. Clin. Med. 124 (1994), 813, beschrieben werden.

Weibliche Balb/c-Mäuse wurden anästhesiert und erhielten subkutane Injektionen mit den Testverbindungen, die in CMC-Träger oder in Träger auf Hydroxypropylmethylcellulose-Basis gelöst waren. Kontrolltiere erhielten nur den Träger. Nach einer Stunde wurde LPS (50 µg/Maus, Sigma #13129, Sigma Chemical Co., St. Louis, MO) intraperitoneal injiziert. Nach 1,5 Stunden wurde das Blut aus dem retro-orbitalen Plexus-Bereich der Tiere entnommen und in "Microtainer serum separator"-Röhrchen (Becton Dickinson, Cat. No. #5960, Becton Dickinson & Co., Franklin Lakes, NJ) überführt. Die Seren wurden aufgetrennt und die Menge von TNF-α bestimmt, indem das EM-TNFA®-Kit (Endogen, Woburn, MA) nach den Anweisungen des Herstellers verwendet wurde.

Die TNF-Hemmaktivitäten einiger erfindungsgemäßer Verbindungen waren wie folgt:

Vbg #	% Hem- mung	Vbg #	% Hem- mung
134	42	294	90
216	41	299	52
232	73	309	46
233	46	319	50
234	46	321	50
262	50		

Beispiel 37

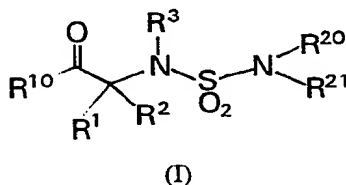
TNF-Rezeptor-Shedding-Immuntest

Menschliche Monomac 6-Zellen werden bis zu einer Dichte von 1×10^6 Zellen/ml bei 37°C in RPMI 1640-Medium gezüchtet, das mit 10% fetalem Kälberserum angereichert war. Alle folgenden Inkubationen werden bei 37°C durchgeführt. Jeweils 230 µl dieser Zellen werden in jede Vertiefung einer Gewebekulturplatte mit 96 Vertiefungen gefüllt und die Zellen 15 Minuten inkubiert. 10 µl der gewünschten Konzentration der Verbindungen der Formel (I) im vorstehend erwähnten Medium werden zu den jeweiligen Vertiefungen zugegeben und weitere 15 Minuten inkubiert. Zu jeder Vertiefung werden 10 µl PMA in einer Endkonzentration von 30 ng/ml zugefügt. Anschließend werden die Zellen 16 Stunden inkubiert und danach die Platte zentrifugiert, sodann das Medium entfernt und auf TNF-Rezeptor-Gehalt analysiert. Die Analyse erfolgt unter Verwendung eines "R & D Systems TNF receptor Quantikine®"-Immuntests (Endogen, Woburn, MA) gemäß den Anweisungen des Herstellers. Die Messungen der einzelnen TNF-Rezeptoren (Rezeptor I und Rezeptor II) werden auf diese Weise durchgeführt. Der IC₅₀ wird aus der prozentualen Hemmung der TNF-Freisetzung ins Medium berechnet.

Die Verbindungen der Formel (I), die in diesem Test untersucht wurden, zeigten die Fähigkeit, die TNF-Produktion selektiv zu hemmen.

Patentansprüche

1. Verbindung der Formel (I)



in der:

R¹ und R² unabhängig voneinander ausgewählt sind aus einem Wasserstoffatom, einem Alkyl-, Alkenyl-, Haloalkyl-, Cycloalkyl-, Cycloalkylalkyl-, Aryl-, Aralkyl-, Heteroaryl-, Heteroaralkyl-, Heterocyclo-, Heterocycloalkyl-, Heteroalkylrest oder einem Rest der Formel -(Alkyl)C(O)-X, wobei X einen Alkyl-, Haloalkyl-, Alkoxy-, Haloalkyloxy-, Amino-, monosubstituierten Amino-, disubstituierten Amino-, Aryl-, Aralkyl-, Aryloxy-, Heteroaryloxy-, Hydroxy-, Aralkyloxy-, Heteroaralkyloxy- oder Heteroarylrest bedeutet; oder R¹ und R² zusammen mit dem Kohlenstoffatom, an das sie angelagert sind, einen carbocyclischen oder heterocyclischen Rest bilden;

R³ ein Wasserstoffatom, einen Alkyl-, Alkenyl-, Haloalkyl-, Cycloalkyl-, Cycloalkylalkyl-, Aryl-, Aralkyl-, Alkenyl-, Heteroaryl-, Heteroaralkyl-, Heteroaralkenyl-, Heterocycloalkyl-, Heteroalkyl-, (Diphenylmethyl)alkylrest oder einen Rest der Formel -(Alkyl)C(O)-X bedeutet, wobei X einen Alkyl-, Haloalkyl-, Alkoxy-, Haloalkyloxy-, Amino-, monosubstituierten Amino-, disubstituierten Amino-, Aryl-, Aralkyl-, Aryloxy-, Heteroaryloxy-, Hydroxy-, Aralkyloxy-, Heteroaralkyloxy- oder Heteroarylrest darstellt; oder R³ zusammen mit entweder R¹ oder R² und den Atomen, an die sie angelagert sind, einen Heterocycloaminorest bildet;

R¹⁰ einen Rest der Formel -NR¹¹OR¹² darstellt, wobei

R¹¹ und R¹² unabhängig voneinander ausgewählt sind aus einem Wasserstoffatom, einem Alkyl- oder Aralkylrest;

R²⁰ und R²¹ unabhängig voneinander ausgewählt sind aus einem Wasserstoffatom, einem Alkyl-, Heteroalkyl-, Cycloalkyl-, Cycloalkylalkyl-, Aryl-, Aralkyl-, Alkenyl-, Heteroaralkyl- oder Heteroaralkenylrest; oder R²⁰ und R²¹ zusammen mit dem Stickstoffatom, an das sie angelagert sind, einen Heterocycloaminorest oder einen gegebenenfalls substituierten Tetrahydropyridin- oder Hexahydroazepinring bilden; oder entweder R²⁰ oder R²¹ zusammen mit R³ einen Alkylrest bildet; und

ihre pharmazeutisch verträglichen Salze, Arzneimittelvorstufen, die jeweiligen Isomere und Gemische von Isome-

ren, mit der Maßgabe, daß R^{20} und R^{21}
wenn entweder

- (i) R^1 und R^3 Wasserstoffatome sind und R^2 einen Aralkylrest bedeutet; oder
 - (ii) R^1 und R^3 zusammen mit den Atomen, an die sie angelagert sind, einen Tetrahydroisochinolinring bilden und R^2 ein Wasserstoffatom bedeutet.
- 5
2. Verbindung nach Anspruch 1, wobei R^{10} die Gruppe -NHOH bedeutet.
3. Verbindung nach Anspruch 1 oder Anspruch 2, wobei R^{20} und R^{21} zusammen mit dem Stickstoffatom, an das sie angelagert sind, einen Heterocycloaminorest bilden.
4. Verbindung nach einem der Ansprüche 1 bis 3, wobei der Heterocycloaminorest, der durch R^{20} und R^{21} zusammen mit dem Stickstoffatom, an das sie angelagert sind, gebildet wird,
- 10
- a) ein Piperidinoring ist, der mit einem Substituenten substituiert ist, der ausgewählt ist aus einem Aryl-, Heteroaryl-, Acylrest, einem Rest der Formel -CONR'R'' (wobei R' und R'' unabhängig voneinander ausgewählt sind aus einem Wasserstoffatom, einem Alkyl-, Cycloalkyl-, Cycloalkylalkyl-, Aryl-, Aralkyl-, Heteroaryl- und Heteroaralkylrest), -OR [wobei R einen Aryl- oder Heteroarylrest bedeutet] oder -S(O)nR [wobei n eine ganze Zahl von 0 bis 2 ist und R einen Aryl- oder Heteroarylrest darstellt], oder
 - 15
 - b) ein Piperazinring ist, der mit einem Substituenten substituiert ist, der ausgewählt ist aus einem Aryl-, Heteroarylrest, einem Rest der Formel -SO₂-Aryl oder -CONR'R'' (wobei R' und R'' unabhängig voneinander ausgewählt sind aus einem Wasserstoffatom, einem Alkyl-, Cycloalkyl-, Cycloalkylalkyl-, Aryl-, Aralkyl-, Heteroaryl- und Heteroaralkylrest).
5. Verbindung nach Anspruch 4, wobei der Substituent am Piperidino- oder Piperazinoring, der durch R^{20} und R^{21} zusammen mit dem Stickstoffatom, an das sie angelagert sind, gebildet wird, in Position 4 vorliegt.
6. Verbindung nach einem der Ansprüche 1 bis 5, wobei R^1 und R^2 zusammen mit den Atomen, an die sie angelagert sind, einen carbocyclischen oder heterocyclischen Rest bilden und R^3 ein Wasserstoffatom, einen Alkyl-, Aryl-, Aralkyl-, Heteroaralkyl- oder Heteroalkylrest bedeutet.
7. Verbindung nach Anspruch 6, wobei der heterocyclische Rest ein Piperidinoring ist, der gegebenenfalls N-substituiert ist mit einem Acylrest, einem Rest der Formel -SO₂R (wobei R einen Alkyl-, Amino-, monosubstituierten Amino- oder disubstituierten Aminorest darstellt) oder -CONR'R'' (wobei R' und R'' unabhängig voneinander ausgewählt sind aus einem Wasserstoffatom, einem Alkyl-, Cycloalkyl-, Cycloalkylalkyl-, Aryl-, Aralkyl-, Heteroaryl- und Heteroaralkylrest), und, wenn der durch R^{20} und R^{21} gebildete heterocyclische Rest ein Piperidinorest ist, R^3 ein Wasserstoffatom bedeutet, wenn der durch R^{20} und R^{21} gebildete heterocyclische Rest ein Piperazinorest ist, R^3 ein Wasserstoffatom, einen Alkyl-, Aryl-, Aralkyl-, Heteroaralkyl- oder Heteroalkylrest darstellt.
- 30
8. Verbindung nach einem der Ansprüche 1 bis 5, wobei:
 R^1 ein Wasserstoffatom, einen Alkyl-, Cycloalkyl-, Aryl-, Aralkyl- oder Heteroalkylrest bedeutet;
 R^2 ein Wasserstoffatom darstellt; und
 R^3 ein Wasserstoffatom, einen Alkyl-, Aryl-, Aralkyl-, Heteroaralkyl- oder Heteroalkylrest bedeutet.
- 35
9. Verbindung nach Anspruch 8, wobei R^1 eine 2-Propyl-, tert.-Butyl-, (1-Methyl-1-methylthio)ethyl-, 1-Hydroxyethyl-, tert.-Butoxymethyl-, 2,2-Dimethylpropyl-, 2-Methylpropyl-, 1-Methylpropyl-, n-Propyl-, Benzyl-, Phenyl-, 4-Fluorphenyl-, Cyclohexyl-, Phenylthiomethyl-, Thiophen-2-ylthiomethyl-, Pyridin-2-ylthiomethyl-, 4-(Benzyloxycarbonylamino)butyl- oder Benzyloxymethylgruppe bedeutet und R^3 ein Wasserstoffatom, eine N,N-Dimethylaminoethyl- oder Pyridin-3-ylmethylgruppe darstellt.
- 40
10. Verbindung nach einem der Ansprüche 4 bis 9, wobei der Substituent am Piperidinoring, der durch R^{20} und R^{21} zusammen mit dem Stickstoffatom, an das sie angelagert sind, gebildet wird, eine Phenyl-, Phenoxy-, 4-(Imidazol-1-yl)phenoxy-, 5-Chlorpyridin-2-yloxy-, 4-Chlorphenoxy-, 4-Fluorphenoxy-, 4-Fluorphenyl-, 4-Chlorbenzoyl-, 4-Methylbenzoyl-, 4-Cyanobenzoyl-, 4-Chlorphenylsulfonyl-, Phenylthio-, Pyridin-4-ylthio-, Pyridin-2-ylthio-, Benzoxazol-2-yl-, Benzothiazol-2-ylthio-, 5-Phenylthiazol-2-yl-, 5-Fluorindol-3-yl-, 6-Chlorindol-3-yl-, 5-Phenylimidazol-2-yl-, Benzimidazol-2-yl-, 4-Methylphenylthio-, 4-Chlorophenylthio-, 4-Cyanophenyl-, 4-Fluorphenylaminocarbonyl-, 4-Fluorbenzoyl-, 5-Chlorindol-3-yl-, 5-Chlorbenzotriazol-1-yl-, 6-Methylindol-3-yl-, 5-Fluorindol-3-ylcarbonyl-, 6-Fluorindol-3-yl-, 4,5,6,7-Tetrafluorindol-3-yl-, 4-Chlorindol-3-yl-, 7-Methylindol-3-yl-, 5-Cyanoindol-3-yl-, 6-Cyanoindol-3-yl-, Benzothiophen-2-yl-, Benzothiophen-3-yl-, Chinolin-3-yl-, 5-Chlorbenzimidazol-1-yl-, Pyridin-2-yloxy-, 6-Chlorpyridin-2-yloxy-, Naphth-1-yl-, Naphth-2-yl-, 1,2,3,6-Tetrahydro- β -carbolin-, 7-Chlor-1,3-dihydro-2H-1,4-benzodiazepin-2-on-5-yl-, 8-Chlor-1,3-dihydro-2H-1,4-benzodiazepin-2-on-5-yl-, 7-Fluor-1,3-dihydro-2H-1,4-benzodiazepin-2-on-5-yl- oder 8-Fluor-1,3-dihydro-2H-1,4-benzodiazepin-2-on-5-ylgruppe ist.
- 50
11. Verbindung nach einem der Ansprüche 8 bis 10, wobei:
 R^1 eine n-Propyl-, 2-Propyl-, 1-Methylpropyl-, 2-Methylpropyl- oder 2,2-Dimethylpropylgruppe darstellt;
 R^3 ein Wasserstoffatom bedeutet;
der Substituent am Piperidinoring, der durch R^{20} und R^{21} zusammen mit dem Stickstoffatom, an das sie angelagert sind, gebildet wird, eine 4-Chlorphenoxy-, 4-Fluorphenoxy-, Pyridin-2-yloxy-, 6-Chlorpyridin-2-yloxy- oder 5-Chlorpyridin-2-yloxygruppe darstellt; und das Kohlenstoffatom, an das R^1 und R^2 angelagert sind, die Stereochemie (R) aufweist.
- 60
12. Verbindung nach Anspruch 11, wobei R^1 eine 2-Propylgruppe und der Substituent am Piperidinoring, der durch R^{20} und R^{21} zusammen mit dem Stickstoffatom, an das sie angelagert sind, gebildet wird, eine 5-Chlorpyridin-2-yloxygruppe ist, nämlich N-Hydroxy-2-(R)-[4-(5-chlorpyridin-2-yloxy)-piperidin-1-sulfonyl]amino-3-methylbutyramid.
13. Verbindung nach Anspruch 8 oder Anspruch 9, wobei der Substituent am Piperazinoring, der durch R^{20} und R^{21} zusammen mit dem Stickstoffatom, an das sie angelagert sind, gebildet wird, eine 4-Chlorphenyl-, 4-Cyanophenyl-, 5-Chlorpyridin-2-yl-, 5-Nitropyridin-2-yl-, 5-Brompyridin-2-yl-, 4-Benzyloxyphenyl-, 4-(Pyridin-4-ylmethoxy)phenyl-, Pyridin-4-yl-, 2-Phenylbenzoxazol-5-yl-, 4-Biphenylaminocarbonyl-, 4-Phenoxyphenylaminocarbo-
- 65

nyl-, 4-Benzoyloxyphenylaminocarbonyl-, 4-Chlorphenylaminocarbonyl- oder 5-Trifluormethylpyridin-2-ylgruppe ist und R³ ein Wasserstoffatom darstellt.

14. Verbindung nach Anspruch 13, wobei R¹ eine n-Propyl-, 2-Propyl- oder 2-Methylpropylgruppe bedeutet und das Kohlenstoffatom, an das R¹ und R² angelagert sind, die Stereochemie (R) aufweist.

15. Verbindung nach Anspruch 14, wobei R¹ eine 2-Propylgruppe bedeutet und der Substituent am Piperazinoring, der durch R²⁰ und R²¹ zusammen mit dem Stickstoffatom, an das sie angelagert sind, gebildet wird, eine 4-Chlorphenylgruppe ist, nämlich N-Hydroxy-2-(R)-2-{4-(4-chlorphenyl)piperazin-1-sulfonyl}amino-3-methylbutyramid.

16. Verbindung nach Anspruch 1 oder Anspruch 2, wobei

R³ und R¹ zusammen mit den Atomen, an die sie angelagert sind, einen Heterocycloaminorest bilden;

R² ein Wasserstoffatom darstellt; und

R²¹ einen Aryl-, Aralkyl- oder Heteroaralkylrest bedeutet.

17. Verbindung nach einem der Ansprüche 1 bis 4, wobei R³ und R¹ zusammen mit den Atomen, an die sie angelagert sind, einen Heterocycloaminorest bilden und R² ein Wasserstoffatom darstellt.

18. Verbindung nach Anspruch 17, wobei der Heterocycloaminorest, der durch R³ und R¹ zusammen mit den Atomen, an die sie angelagert sind, gebildet wird, ein Piperidino- oder ein gegebenenfalls substituierter Piperazinoring ist.

19. Verbindung nach Anspruch 18, wobei der Substituent am Piperidino- oder Piperazinoring, der durch R²⁰ und R²¹ zusammen mit dem Stickstoffatom, an das sie angelagert sind, gebildet wird, in Position 4 vorliegt.

20. Verbindung nach Anspruch 19, wobei der Piperazinoring, der durch R³ und R¹ zusammen mit den Atomen, an die sie angelagert sind, gebildet wird, gegebenenfalls am Stickstoffatom in Position 4 mit einem Substituenten substituiert ist, der ausgewählt ist aus einem Alkyl-, Haloalkyl-, Cycloalkylalkyl-, Aralkyl-, Heteroaralkyl-, Acylrest, einem Rest der Formel -(Alkyl)COOR^a (wobei R^a einen Alkylrest darstellt), -SO₂R (wobei R einen Alkyl-, Amino-, monosubstituierten Amino- oder disubstituierten Aminorest darstellt), -CONR'R'' oder -(Alkyl)CONR'R'' (wobei R' und R'' unabhängig voneinander ausgewählt sind aus einem Wasserstoffatom, einem Alkyl-, Cycloalkyl-, Cycloalkylalkyl-, Aryl-, Aralkyl-, Heteroaryl- und Heteroaralkylrest).

21. Verbindung nach Anspruch 20, wobei der Substituent am Piperazinoring, der durch R³ und R¹ zusammen mit den Atomen, an die sie angelagert sind, gebildet wird, eine Acetyl-, Formyl-, Pyridin-3-ylmethyl-, N,N-Dimethylaminosulfonyl-, Morpholin-4-ylcarbonyl-, 1,4-Pyrazin-2-yl-carbonylgruppe oder ein Rest der Formel -CONR'R'' ist (wobei R' und R'' unabhängig voneinander ausgewählt sind aus einem Wasserstoffatom, einem Alkyl-, Aryl-, Aralkyl-, Heteroaryl- und Heteroaralkylrest).

22. Verbindung nach einem der Ansprüche 17 bis 21, wobei der Substituent am Piperidinoring, der durch R²⁰ und R²¹ zusammen mit dem Stickstoffatom, an das sie angelagert sind, gebildet wird, eine Phenyl-, Phenoxy-, 4-(Imidazol-1-yl)phenoxy-, 5-Chlorpyridin-2-yloxy-, 4-Chlorphenoxy-, 4-Fluorphenoxy-, 4-Fluorphenyl-, 4-Chlorbenzoyl-, 4-Cyanobenzoyl-, 4-Methylbenzoyl-, 4-Chlorphenylsulfonyl-, Phenylthio-, Pyridin-4-ylthio-, Pyridin-2-ylthio-, Benzoxazol-2-yl-, Benzothiazol-2-ylthio-, 5-Phenylthiazol-2-yl-, 5-Fluorindol-3-yl-, 6-Chlorindol-3-yl-, 5-Phenylimidazol-2-yl-, Benzimidazol-2-yl-, 4-Methylphenylthio-, 4-Chlorphenylthio-, 4-Cyanophenyl-, 4-Fluorphenylaminocarbonyl-, 4-Fluorbenzoyl-, 5-Chlorindol-3-yl-, 5-Chlorbenzotriazol-1-yl-, 6-Methylindol-3-yl-, 5-Fluorindol-3-ylcarbonyl-, 6-Fluorindol-3-yl-, 4,5,6,7-Tetrafluorindol-3-yl-, 4-Chlorindol-3-yl-, 7-Methylindol-3-yl-, 5-Cyanoindol-3-yl-, 6-Cyanoindol-3-yl-, Benzothiophen-2-yl-, Benzothiophen-3-yl-, Chinolin-3-yl-, 5-Chlorbenzimidazol-1-yl-, Pyridin-2-yloxy, 6-Chlorpyridin-2-yloxy, Naphth-1-yl-, Naphth-2-yl-, 7-Chlor-1,3-dihydro-2H-1,4-benzodiazepin-2-on-5-yl-, 8-Chlor-1,3-dihydro-2H-1,4-benzodiazepin-2-on-5-yl-, 7-Fluor-1,3-dihydro-2H-1,4-benzodiazepin-2-on-5-yl-, 8-Fluor-1,3-dihydro-2H-1,4-benzodiazepin-2-on-5-yl- oder 1,2,3,6-Tetrahydro- β -carbonylgruppe ist.

23. Verbindung nach Anspruch 22, die ausgewählt ist aus der Gruppe

N-Hydroxy-1-[4-(5-chlorpyridin-2-yloxy)piperidin-1-sulfonyl]piperidin-2-(R)-carboxamid,

N-Hydroxy-1-[4-(4,5,6,7-tetrafluorindol-3-yl)piperidin-1-sulfonyl]piperidin-2-(R)-carboxamid,

N-Hydroxy-1-[4-(4-chlorbenzoyl)piperidin-1-sulfonyl]-4-formylpiperazin-2-(R)-carboxamid,

N-Hydroxy-1-[4-(5-cyanoindol-3-yl)piperidin-1-sulfonyl]-4-(morpholin-4-yl-carbonyl)piperazin-2-(R)-carboxamid,

N-Hydroxy-1-[4-(4-chlorbenzoyl)piperidin-1-sulfonyl]-4-(N,N-dimethylaminocarbonyl)piperazin-2-(R)-carboxamid,

N-Hydroxy-4-(N,N-dimethylaminocarbonyl)-1-[4-(4,5,6,7-tetrafluorindol-3-yl)piperidin-1-sulfonyl]piperazin-2-(R)-carboxamid und

N-Hydroxy-4-(N,N-dimethylaminocarbonyl)-1-[4-(4-fluorphenyl)piperidin-1-sulfonyl]-piperazin-2-(R)-carboxamid.

24. Verbindung nach Anspruch 19, wobei der Heterocycloaminorest, der durch R³ und R¹ zusammen mit den Atomen, an die sie angelagert sind, gebildet wird, ein Piperidinoring ist und wobei der Substituent am Piperazinoring, der durch R²⁰ und R²¹ zusammen mit dem Stickstoffatom, an das sie angelagert sind, gebildet wird, eine 4-Chlorphenyl-, 4-Cyanophenyl-, 5-Chlorpyridin-2-yl-, 5-Nitropyridin-2-yl-, 5-Brompyridin-2-yl-, 4-Benzoyloxyphenyl-, 4-(Pyridin-4-ylmethyloxy)phenyl-, Pyridin-4-yl-, 2-Phenylbenzoxazol-5-yl-, 4-Biphenylaminocarbonyl-, 4-Phenoxypheylaminocarbonyl-, 4-Benzoyloxyphenylaminocarbonyl-, 4-Chlorphenylaminocarbonyl- oder 5-Trifluormethylpyridin-2-ylgruppe ist.

25. Verbindung nach Anspruch 19, wobei R²⁰ und R²¹ zusammen mit dem Stickstoffatom, an das sie angelagert sind, einen Piperazinoring bilden, der in Position 4 mit einem Substituenten substituiert ist, der ausgewählt ist aus einem Aryl-, Heteroarylrest, einem Rest der Formel -SO₂Aryl oder -CONR'R'' (wobei R' und R'' unabhängig voneinander ausgewählt sind aus einem Wasserstoffatom, einem Alkyl-, Cycloalkyl-, Cycloalkylalkyl-, Aryl-, Aralkyl-, Heteroaryl- und Heteroaralkylrest), und wobei der Piperazinoring, der durch R³ und R¹ zusammen mit den Atomen, an die sie angelagert sind, gebildet wird, gegebenenfalls am Stickstoffatom in Position 4 mit einem Substituenten

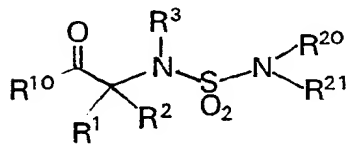
- substituiert ist, der ausgewählt ist aus einem Alkyl-, Haloalkyl-, Cycloalkylalkyl-, Aralkyl-, Heteroaralkyl-, Acylrest, einem Rest der Formel $-(\text{Alkyl})\text{COOR}^a$ (wobei R^a einen Alkylrest darstellt), $-\text{SO}_2\text{R}$ (wobei R einen Alkyl-, Amino-, monosubstituierten Amino- oder disubstituierten Aminorest darstellt), $-\text{CONR}^b\text{R}^c$ oder $-(\text{Alkyl})\text{CONR}^b\text{R}^c$ (wobei R' und R'' unabhängig voneinander ausgewählt sind aus einem Wasserstoffatom, einem Alkyl-, Cycloalkyl-, Cycloalkylalkyl-, Aryl-, Aralkyl-, Heteroaryl- und Heteroaralkylrest). 5
26. Verbindung nach Anspruch 19, wobei R^{20} und R^{21} zusammen mit dem Stickstoffatom, an das sie angelagert sind, einen Piperazinoring bilden, der in Position 4 mit einem Substituenten substituiert ist, der ausgewählt ist aus einem Aryl-, Heteroarylrest, einem Rest der Formel $-\text{SO}_2\text{Aryl}$ oder $-\text{CONR}^b\text{R}^c$ (wobei R' und R'' unabhängig voneinander ausgewählt sind aus einem Wasserstoffatom, einem Alkyl-, Cycloalkyl-, Cycloalkylalkyl-, Aryl-, Aralkyl-, Heteroaryl- und Heteroaralkylrest), und wobei der Heterocycloaminorest, der durch R^3 und R^1 zusammen mit den Atomen, an die sie angelagert sind, gebildet wird, ein Morpholino-, Thiomorpholino-, Thiomorpholino-1-oxid-, Thiomorpholino-1,1-dioxid- oder 2,2-Dimethylthiomorpholinoring ist. 10
27. Verbindung nach Anspruch 1 oder Anspruch 2, wobei R^{20} und R^{21} zusammen mit dem Stickstoffatom, an das sie angelagert sind, einen gegebenenfalls substituierten 1,2,3,6-Tetrahydropyridinring bilden. 15
28. Verbindung nach Anspruch 27, wobei der 1,2,3,6-Tetrahydropyridinring in Position 4 substituiert ist.
29. Verbindung nach Anspruch 27 oder Anspruch 28, wobei der Substituent am 1,2,3,6-Tetrahydropyridinring ein Aryl- oder Heteroarylring ist.
30. Verbindung nach einem der Ansprüche 27 bis 29, wobei der Substituent am 1,2,3,6-Tetrahydropyridinring eine Phenyl-, 4-Chlorphenyl-, 4-Bromphenyl-, 4-Fluorphenyl-, 4-Methylphenyl-, 4-Fluor-3-methylphenyl-, 4-Chlor-3-trifluormethylphenyl-, 4-Methoxyphenyl-, 3-Chlor-4-fluorphenyl-, 5-Chlorindol-3-yl-, 5-Fluorindol-3-yl- oder 3,4-Difluorphenylgruppe ist und R^3 ein Wasserstoffatom darstellt. 20
31. Verbindung nach einem der Ansprüche 27 bis 30, wobei R^1 ein Wasserstoffatom, einen Alkyl-, Cycloalkyl-, Aryl-, Aralkyl- oder Heteroalkylrest bedeutet; R^2 ein Wasserstoffatom darstellt; und R^3 ein Wasserstoffatom, einen Alkyl-, Aryl-, Aralkyl-, Heteroaralkyl- oder Heteroalkylrest bedeutet. 25
32. Verbindung nach Anspruch 31, wobei R^1 eine 2-Propyl-, tert.-Butyl-, (1-Methyl-1-methylthio)ethyl-, 1-Hydroxyethyl-, tert.-Butoxymethyl-, 2,2-Dimethylpropyl-, 2-Methylpropyl-, 1-Methylpropyl-, n-Propyl-, Phenyl-, 4-Fluorphenyl-, Cyclohexyl-, Phenylthiomethyl-, Benzylthiomethyl-, Thiophen-2-ylthiomethyl-, Pyridin-2-ylthiomethyl-, 4-(Benzyloxycarbonylamino)butyl- oder Benzyloxymethylgruppe ist.
33. Verbindung nach Anspruch 32, wobei R^1 eine 4-Fluorphenylgruppe darstellt, der Substituent am 1,2,3,6-Tetrahydropyridinring eine 4-Fluorphenylgruppe ist und die Stereochemie am Kohlenstoffatom, an das R^1 und R^2 angelagert sind, (R) ist, nämlich N-Hydroxy-2-(R)-(4-fluorphenyl)-2-[[4-(4-fluorphenyl)-1,2,3,6-tetrahydropyridin-1-sulfonyl]amino]acetamid. 30
34. Verbindung nach Anspruch 27 oder Anspruch 28, wobei R^1 und R^2 zusammen mit den Atomen, an die sie angelagert sind, einen carbocyclischen oder einen heterocyclischen Rest bilden und R^3 ein Wasserstoffatom, einen Alkyl-, Aryl-, Aralkyl-, Heteroaralkyl- oder Heteroalkylrest darstellt. 35
35. Verbindung nach Anspruch 34, wobei der heterocyclische Rest ein Piperidinoring ist, der gegebenenfalls N-substituiert ist mit einem Acylrest, einem Rest der Formel $-\text{SO}_2\text{R}$ (wobei R einen Alkyl-, Amino-, monosubstituierten Amino- oder disubstituierten Aminorest darstellt) oder $-\text{CONR}^b\text{R}^c$ (wobei R' und R'' unabhängig voneinander ausgewählt sind aus einem Wasserstoffatom, einem Alkyl-, Cycloalkyl-, Cycloalkylalkyl-, Aryl-, Aralkyl-, Heteroaryl- und Heteroaralkylrest), und R^3 ein Wasserstoffatom ist. 40
36. Verbindung nach Anspruch 27 oder Anspruch 28, wobei R^3 und R^1 zusammen mit den Atomen, an die sie angelagert sind, einen Heterocycloaminorest bilden und R^2 ein Wasserstoffatom darstellt.
37. Verbindung nach Anspruch 36, wobei der Heterocycloaminorest, der durch R^3 und R^1 zusammen mit den Atomen, an die sie angelagert sind, gebildet wird, ein Morpholino-, Thiomorpholino-, Thiomorpholino-1-oxid-, Thiomorpholino-1,1-dioxid- oder 2,2-Dimethylthiomorpholinoring ist. 45
38. Verbindung nach Anspruch 36, wobei der Heterocycloaminorest, der durch R^3 und R^1 zusammen mit den Atomen, an die sie angelagert sind, gebildet wird, ein Piperidinoring oder ein gegebenenfalls substituiertes Piperazinoring ist.
39. Verbindung nach Anspruch 38, wobei der Piperazinoring, der durch R^3 und R^1 zusammen mit den Atomen, an die sie angelagert sind, gebildet wird, gegebenenfalls am Stickstoffatom in Position 4 mit einem Substituenten substituiert ist, der ausgewählt ist aus einem Alkyl-, Haloalkyl-, Acylrest, einem Rest der Formel $-(\text{Alkyl})\text{COOR}$ (wobei R einen Alkylrest darstellt), $-\text{SO}_2\text{R}$ (wobei R einen Alkyl-, Amino-, monosubstituierten Amino- oder disubstituierten Aminorest darstellt) oder $-\text{CONR}^b\text{R}^c$ (wobei R' und R'' unabhängig voneinander ausgewählt sind aus einem Wasserstoffatom, einem Alkyl-, Cycloalkyl-, Cycloalkylalkyl-, Aryl-, Aralkyl-, Heteroaryl- und Heteroaralkylrest). 55
40. Verbindung nach Anspruch 39, wobei der Substituent am Piperazinoring eine Formyl-, Acetyl-, 2,2,2-Trifluorethyl-, Aminocarbonyl-, N,N-Dimethylaminocarbonyl-, N,N-Dimethylaminosulfonyl-, Morpholin-4-ylcarbonyl-, 1,4-Pyrazin-2-ylcarbonyl- oder tert.-Butylaminocarbonylgruppe ist.
41. Verbindung nach einem der Ansprüche 38 bis 40, wobei der Substituent am 1,2,3,6-Tetrahydropyridinring ein Aryl- oder Heteroarylring ist. 60
42. Verbindung nach Anspruch 41, wobei der Substituent am 1,2,3,6-Tetrahydropyridinring eine Phenyl-, 4-Chlorphenyl-, 4-Bromphenyl-, 4-Fluorphenyl-, 4-Methylphenyl-, 4-Fluor-3-methylphenyl-, 4-Chlor-3-trifluormethylphenyl-, 4-Methoxyphenyl-, 3-Chlor-4-fluorphenyl-, 5-Chlorindol-3-yl-, 5-Fluorindol-3-yl- oder 3,4-Difluorphenylgruppe ist. 65
43. Verbindung nach Anspruch 38, die ausgewählt ist aus der Gruppe
N-Hydroxy-1-[4-(4-fluorphenyl)-1,2,3,6-tetrahydropyridin-1-sulfonyl]piperidin-2-(R)-carboxamid,
N-Hydroxy-1-[4-(4-fluorphenyl)-1,2,3,6-tetrahydropyridin-1-sulfonyl]-4-(2,2,2-trifluorethyl)piperazin-2-(R)-car-

boxamid,

N-Hydroxy-4-(N,N-dimethylaminosulfonyl)-1-[4-(4-fluorphenyl)-1,2,3,6-tetrahydropyridin-1-sulfonyl]piperazin-2-(R)-carboxamid und

N-Hydroxy-4-(N,N-dimethylaminocarbonyl)-1-[4-(4-fluorphenyl)-1,2,3,6-tetrahydropyridin-1-sulfonyl]piperazin-2-(R)-carboxamid.

44. Verbindung, die ausgewählt ist aus der Gruppe von Verbindungen der Formel (I):



(I)

wobei:

R¹ und R² unabhängig voneinander ausgewählt sind aus einem Wasserstoffatom, einem Alkyl-, Alkenyl-, Haloalkyl-, Cycloalkyl-, Cycloalkylalkyl-, Aryl-, Aralkyl-, Heteroaryl-, Heteroaralkyl-, Heterocyclo-, Heterocycloalkyl-, Heteroalkylrest oder einem Rest der Formel -(Alkyl)C(O)-X, wobei X einen Alkyl-, Haloalkyl-, Alkoxy-, Haloalkyloxy-, Amino-, monosubstituierten Amino-, disubstituierten Amino-, Aryl-, Aralkyl-, Aryloxy-, Heteroaryloxy-, Hydroxy-, Aralkyloxy-, Heteroaralkyloxy- oder Heteroarylrest bedeutet; oder R¹ und R² zusammen mit dem Kohlenstoffatom, an das sie angelagert sind, einen carbocyclischen oder heterocyclischen Rest bilden;

R³ ein Wasserstoffatom, einen Alkyl-, Alkenyl-, Haloalkyl-, Cycloalkyl-, Cycloalkylalkyl-, Aryl-, Aralkyl-, Alkenyl-, Heteroaryl-, Heteroaralkyl-, Heteroaralkenyl-, Heterocycloalkyl-, Heteroalkyl-, (Diphenylmethyl)alkylrest oder einen Rest der Formel -(Alkyl)-C(O)-X bedeutet, wobei X einen Alkyl-, Haloalkyl-, Alkoxy-, Haloalkyloxy-, Amino-, monosubstituierten Amino-, disubstituierten Amino-, Aryl-, Aralkyl-, Aryloxy-, Heteroaryloxy-, Hydroxy-, Aralkyloxy-, Heteroaralkyloxy- oder Heteroarylrest darstellt; oder R³ zusammen mit entweder R¹ oder R² und den Atomen, an die sie angelagert sind, einen Heterocycloaminorest bildet;

R¹⁰ eine OH-Gruppe darstellt;

R²⁰ ein Wasserstoffatom oder einen Alkylrest bedeutet; und

R²¹ einen Cycloalkylalkyl-, Aryl-, Aralkyl-, Aralkenyl-, Heteroaralkyl- oder Heteroaralkenylrest bedeutet; oder R²⁰ und R²¹ zusammen mit dem Stickstoffatom, an das sie angelagert sind, entweder:

- (i) einen Heterocycloaminorest bilden, der mit mindestens einem Substituenten substituiert ist, der ausgewählt ist aus einem Cycloalkyl-, Cycloalkylalkyl-, Aryl-, Aralkyl-, Heteroaryl-, Heteroaralkyl-, Cycloalkyl-Q-, Aryl-Q- oder Heteroaryl-Q-Rest, wobei Q eine Alkylkette darstellt, in der eine Methylengruppe gegebenenfalls ersetzt ist durch -C(O)-, -O-, -S(O)n- (wobei n eine ganze Zahl von 0 bis 2 ist), -NR- (wobei R ein Wasserstoffatom oder einen Alkylrest darstellt), -NR^aC(O)-, -C(O)NR^a- (wobei R^a ein Wasserstoffatom oder einen Alkylrest darstellt), -NR^bSO₂-, or -SO₂NR^b- (wobei R^b ein Wasserstoffatom oder einen Alkylrest darstellt);
- (ii) einen Heterocycloaminorest bilden, der an einen Cycloalkyl-, Aryl- oder Heteroarylring fusioniert ist; oder

- (iii) einen gegebenenfalls substituierten Tetrahydropyridin- oder Hexahydroazepinring bilden;

oder entweder R²⁰ oder R²¹ zusammen mit R³ einen Alkylrest bildet; und

ihre pharmazeutisch verträglichen Salze, Arzneimittelvorstufen, die jeweiligen Isomere und Gemische von Isomeren, mit der Maßgabe, daß

- (i) R¹, R² und R³ nicht alle Wasserstoffatome sind; und,

- (ii) wenn R¹ und R³ Wasserstoffatome sind und R² einen Alkylrest bedeutet, R²¹ kein Pyridylalkylrest ist.

45. Verbindung nach Anspruch 44, wobei

R¹ und R² ein Wasserstoffatom, einen Alkyl-, Aryl-, Aralkyl- oder Heteroalkylrest bedeuten;

R³ einen Alkyl-, Aralkyl-, Heteroaralkyl- oder Heteroalkylrest bedeutet; und

R²¹ einen Aryl-, Aralkyl- oder Heteroaralkylrest darstellt.

46. Verbindung nach Anspruch 44, wobei

R¹ einen Alkyl-, Aryl-, Aralkyl- oder Heteroalkylrest bedeutet;

R² ein Wasserstoffatom darstellt;

R³ ein Wasserstoffatom, einen Alkyl-, Aralkyl-, Heteroaralkyl- oder Heteroalkylrest bedeutet; und

R²¹ einen Aryl-, Aralkyl- oder Heteroaralkylrest darstellt.

47. Verbindung nach Anspruch 45, wobei

R¹ ein Wasserstoffatom oder einen Alkylrest bedeutet; und

R³ einen Aralkyl- oder Heteroaralkylrest darstellt.

48. Verbindung nach Anspruch 47, wobei

R¹ ein Wasserstoffatom, eine Methyl- oder 2-Propylgruppe bedeutet;

R³ eine Benzyl- oder 2-Phenylethylgruppe darstellt;

R²⁰ ein Wasserstoffatom oder eine Methylgruppe bedeutet; und

R²¹ eine Benzyl- oder Pyridin-3-ylmethylgruppe darstellt.

49. Verbindung nach Anspruch 44, wobei R²⁰ und R²¹ zusammen mit dem Stickstoffatom, an das sie angelagert sind, einen Heterocycloaminorest bilden, der durch einen Aryl- oder Heteroarylrest substituiert ist.

50. Verbindung nach Anspruch 49, wobei der Heterocycloaminorest, der durch R²⁰ und R²¹ zusammen mit dem Stickstoffatom, an das sie angelagert sind, gebildet wird, ein Piperidinoring oder ein Piperazinoring ist, der in Position 4 durch einen Aryl- oder Heteroarylrest substituiert ist.

51. Verbindung nach Anspruch 49 oder Anspruch 50, wobei R¹ und R² zusammen mit den Atomen, an die sie angelagert sind, einen carbocyclischen oder heterocyclischen Rest bilden und R³ ein Wasserstoffatom, einen Alkyl-, Aralkyl-, Heteroaralkyl- oder Heteroalkylrest bedeutet.
52. Verbindung nach Anspruch 51, wobei der heterocyclische Rest ein Piperidinoring ist, der gegebenenfalls N-substituiert ist mit einem Acylrest, einem Rest der Formel -SO₂R (wobei R einen Alkyl-, Amino-, monosubstituierten Amino- oder disubstituierten Aminorest bedeutet) oder -CONR'R'' (wobei R' und R'' unabhängig voneinander ausgewählt sind aus einem Wasserstoffatom, einem Alkyl-, Cycloalkyl-, Cycloalkylalkyl-, Aryl-, Aralkyl-, Heteroaralkyl- und Heteroaralkylrest), und R³ ein Wasserstoffatom bedeutet. 5
53. Verbindung nach Anspruch 50, wobei
R¹ ein Wasserstoffatom, einen Alkyl-, Aryl-, Aralkyl- oder Heteroalkylrest darstellt; 10
R² ein Wasserstoffatom darstellt; und
R³ ein Wasserstoffatom oder einen Alkyl-, Aralkyl- Heteroaralkyl- oder Heteroalkylrest darstellt.
54. Verbindung nach Anspruch 53, wobei R¹ eine Methyl-, 2-Propyl-, tert.-Butyl-, (1-Methyl-1-methylthio)ethyl-, 1-Hydroxyethyl-, tert.-Butoxymethyl-, 2,2-Dimethylpropyl-, 2-Methylpropyl-, 1-Methylpropyl-, n-Propyl-, Benzyl-, Phenyl-, 4-Fluorphenyl-, Cyclohexyl-, Phenylthiomethyl-, Benzylthiomethyl-, Thiophen-2-ylthiomethyl-, Pyridin-2-ylthiomethyl-, 4-(Benzyloxycarbonylamino)butyl- oder Benzyloxymethylgruppe und R³ ein Wasserstoffatom, eine Benzyl- oder Pyridin-3-ylmethylgruppe darstellt. 15
55. Verbindung nach Anspruch 53 und 54, wobei R²⁰ und R²¹ einen Piperidinoring oder einen Piperazinoring bilden, der mit einem Substituenten substituiert ist, der ausgewählt ist aus einer 4-Chlorphenyl-, 4-Bromphenyl-, 4-Fluorphenyl-, 4-Methylphenyl-, 4-Fluor-3-methylphenyl-, 4-Chlor-3-trifluormethylphenyl-, 4-Methoxyphenyl-, 3-Chlor-4-fluorphenyl-, 3,4-Difluorphenyl-, 4-(Pyridin-4-ylmethoxy)phenyl-, 4-(Pyridin-3-ylmethoxy)phenyl-, 5-Chlorpyridin-2-yl-, 5-Chlorpyridin-2-yloxy-, 6-Fluorbenzisothiazol-3-yl-, 6-Chlorindol-3-yl-, 5-Chlorindol-1-yl-, 5-Fluorindol-3-yl-, 4,5,6,7-Tetrafluorindol-3-yl- oder 6-Fluorindol-3-ylgruppe, und, wenn R²⁰ und R²¹ einen Piperidinoring bilden, ein weiterer Substituent eine 5-Chlorpyridin-2-yloxygruppe ist, und R³ ein Wasserstoffatom darstellt. 20
56. Verbindung nach Anspruch 55, wobei R¹ eine 2-Propylgruppe ist, der Substituent am Piperidinoring, der durch R²⁰ und R²¹ zusammen mit dem Stickstoffatom, an das sie angelagert sind, gebildet wird, eine 4-Fluorphenylgruppe ist und das Kohlenstoffatom, an das R¹ und R² angelagert sind, die Stereochemie (R) aufweist, nämlich 2-(R)-{[4-(4-Fluorphenyl)piperidin-1-sulfonylamino]-3-methylbuttersäure. 25
57. Verbindung nach Anspruch 44, wobei
R³ und R¹ zusammen mit den Atomen, an die sie angelagert sind, einen Heterocycloaminorest bilden; 30
R² ein Wasserstoffatom darstellt; und
R²¹ einen Aryl-, Aralkyl- oder Heteroaralkylrest bedeutet.
58. Verbindung nach Anspruch 50, wobei
R³ und R¹ zusammen mit den Atomen, an die sie angelagert sind, einen Heterocycloaminorest bilden und 35
R² ein Wasserstoffatom darstellt.
59. Verbindung nach Anspruch 58, wobei der Heterocycloaminorest, der durch R³ und R¹ zusammen mit den Atomen, an die sie angelagert sind, gebildet wird, ein Morpholino-, Thiomorpholino-, Thiomorpholino-1-oxid-, Thiomorpholino-1,1-dioxid- oder 2,2-Dimethylthiomorpholinoring ist.
60. Verbindung nach Anspruch 58, wobei der Heterocycloaminorest, der durch R³ und R¹ zusammen mit den Atomen, an die sie angelagert sind, gebildet wird, ein Piperidinoring oder ein gegebenenfalls substituiertes Piperazinoring ist. 40
61. Verbindung nach Anspruch 60, wobei der Piperazinoring, der durch R³ und R¹ zusammen mit den Atomen, an die sie angelagert sind, gebildet wird, gegebenenfalls am Stickstoffatom in Position 4 mit einem Substituenten substituiert ist, der ausgewählt ist aus einem Alkyl-, Cycloalkylalkyl-, Acylrest, einem Rest der Formel -(Alkylen)COOR (wobei R einen Alkylrest darstellt), -SO₂R (wobei R einen Alkyl-, Amino-, monosubstituierten Amino- oder disubstituierten Aminorest bedeutet), -CONR'R'' oder -(Alkylen)CONR'R'' (wobei R' und R'' unabhängig voneinander ausgewählt sind aus einem Wasserstoffatom, einem Alkyl-, Cycloalkyl-, Cycloalkylalkyl-, Aryl-, Aralkyl-, Heteroaralkyl- und Heteroaralkylrest). 45
62. Verbindung nach Anspruch 60 oder 61, wobei R²⁰ und R²¹ einen Piperidinoring oder einen Piperazinoring bilden, die unabhängig voneinander in Position 4 mit einem Substituenten substituiert sind, der ausgewählt ist aus einer 4-Chlorphenyl-, 4-Bromphenyl-, 4-Fluorphenyl-, 4-Methylphenyl-, 4-Fluor-3-methylphenyl-, 4-Chlor-3-trifluormethylphenyl-, 4-Methoxyphenyl-, 3-Chlor-4-fluorphenyl-, 3,4-Difluorphenyl-, 4-(Pyridin-4-ylmethoxy)phenyl-, 4-(Pyridin-3-ylmethoxy)phenyl-, 5-Chlorpyridin-2-yl-, 6-Fluorbenzisothiazol-3-yl-, 6-Chlorindol-3-yl-, 5-Chlorindol-1-yl-, 5-Fluorindol-3-yl-, 4,5,6,7-Tetrafluorindol-3-yl- oder 6-Fluorindol-3-ylgruppe, und, wenn R²⁰ und R²¹ einen Piperidinoring bilden, ein weiterer Substituent eine 5-Chlorpyridin-2-yloxygruppe ist. 50
63. Verbindung nach Anspruch 62, wobei der Substituent am Piperazinoring, der durch R³ und R¹ zusammen mit den Atomen, an die sie angelagert sind, gebildet wird, eine N,N-Dimethylaminocarbonylgruppe ist und der Substituent am Piperidinoring, der durch R²⁰ und R²¹ zusammen mit dem Stickstoffatom, an das sie angelagert sind, gebildet wird, eine 4-Fluorphenylgruppe darstellt, nämlich 4-(N,N-Dimethylaminocarbonyl)-1-[4-(4-fluorphenyl)piperidin-1-sulfonyl]piperazin-2-(R)-carbonsäure. 55
64. Verbindung nach Anspruch 44, wobei R²⁰ und R²¹ zusammen mit dem Stickstoffatom, an das sie angelagert sind, einen 1,2,3,6-Tetrahydropyridinring bilden, der in Position 4 durch einen Aryl- oder Heteroaralkylrest substituiert ist. 60
65. Verbindung nach Anspruch 64, wobei
R¹ ein Wasserstoffatom, einen Alkyl-, Aryl-, Aralkyl- oder Heteroalkylrest bedeutet; 65
R² ein Wasserstoffatom darstellt; und
R³ ein Wasserstoffatom, einen Alkyl-, Aralkyl-, Heteroaralkyl- oder Heteroalkylrest bedeutet.

66. Verbindung nach Anspruch 65, wobei R¹ eine Methyl-, 2-Propyl-, tert.-Butyl-, (1-Methyl-1-methylthio)ethyl-, 1-Hydroxyethyl-, tert.-Butoxymethyl-, 2,2-Dimethylpropyl-, 2-Methylpropyl-, 1-Methylpropyl-, n-Propyl-, Benzyl-, Phenyl-, 4-Fluorphenyl-, Cyclohexyl-, Phenylthiomethyl-, Benzylthiomethyl-, Thiophen-2-ylthiomethyl-, Pyridin-2-ylthiomethyl-, 4-(Benzyloxycarbonylamino)butyl- oder Benzyloxymethylgruppe bedeutet und R³ ein Wasserstoffatom, eine Benzyl- oder Pyridin-3-ylmethylgruppe darstellt.

67. Verbindung nach einem der Ansprüche 64 bis 66, wobei der Substituent am 1,2,3,6-Tetrahydropyridinring eine 4-Chlorphenyl-, 4-Bromphenyl-, 4-Fluorphenyl-, 4-Methylphenyl-, 4-Fluor-3-methylphenyl-, 4-Chlor-3-trifluormethylphenyl-, 4-Methoxyphenyl-, 3-Chlor-4-fluorphenyl-, 3,4-Difluorphenyl-, 4-(Pyridin-4-ylmethoxy)phenyl-, 4-(Pyridin-3-ylmethoxy)phenyl-, 5-Chlorpyridin-2-yl-, 6-Fluorbenzisothiazol-3-yl-, 6-Chlorindol-3-yl-, 5-Chlorindol-1-yl- oder 6-Fluorindol-3-ylgruppe ist und R³ ein Wasserstoffatom darstellt.

68. Verbindung nach Anspruch 67, wobei R¹ eine 2-Propylgruppe bedeutet, der Substituent am 1,2,3,6-Tetrahydropyridinring eine 4-Fluorphenylgruppe ist und das Kohlenstoffatom, an das R¹ und R² angelagert sind, die Stereoisomerie (R) aufweist, nämlich 2-(R)-{[4-(4-Fluorphenyl)-1,2,3,6-tetrahydropyridin-1-sulfonyl]amino}-3-methylbuttersäure.

69. Verbindung nach Anspruch 64, wobei R¹ und R² zusammen mit den Atomen, an die sie angelagert sind, einen carbocyclischen oder heterocyclischen Rest bilden und R³ ein Wasserstoffatom, einen Alkyl-, Aralkyl-, Heteroaralkyl- oder Heteroalkylrest bedeutet.

70. Verbindung nach Anspruch 69, wobei der heterocyclische Rest ein Piperidinoring ist, der gegebenenfalls N-substituiert ist mit einem Acylrest, einem Rest der Formel -SO₂R (wobei R einen Alkyl-, Amino-, monosubstituierten Amino- oder disubstituierten Aminorest bedeutet) oder -CONR'R'' (wobei R' und R'' unabhängig voneinander ausgewählt sind aus einem Wasserstoffatom, einem Alkyl-, Cycloalkyl-, Cycloalkylalkyl-, Aryl-, Aralkyl-, Heteroaralkyl- und Heteroalkylrest), und R³ ein Wasserstoffatom bedeutet.

71. Verbindung nach Anspruch 64, wobei R³ und R¹ zusammen mit den Atomen, an die sie angelagert sind, einen Heterocycloaminorest bilden und R² ein Wasserstoffatom bedeutet.

72. Verbindung nach Anspruch 71, wobei der Heterocycloaminorest, der durch R³ und R¹ zusammen mit den Atomen, an die sie angelagert sind, gebildet wird, ein Morpholino-, Thiomorpholino-, Thiomorpholino-1-oxid-, Thiomorpholino-1,1-dioxid- oder 2,2-Dimethylthiomorpholinoring ist.

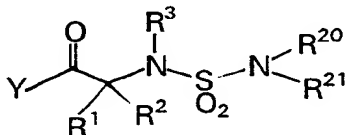
73. Verbindung nach Anspruch 71, wobei der Heterocycloaminorest, der durch R³ und R¹ zusammen mit den Atomen, an die sie angelagert sind, gebildet wird, ein Piperidinoring oder ein gegebenenfalls substituierter Piperazinoring ist.

74. Verbindung nach Anspruch 73, wobei der Piperazinoring, der durch R³ und R¹ zusammen mit den Atomen, an die sie angelagert sind, gebildet wird, gegebenenfalls am Stickstoffatom in Position 4 mit einem Substituenten substituiert ist, der ausgewählt ist aus einem Alkyl-, Haloalkyl-, Acylrest, einem Rest der Formel -(Alkylen)COOR (wobei R einen Alkylrest darstellt), -SO₂R (wobei R einen Alkyl-, Amino-, monosubstituierten Amino- oder disubstituierten Aminorest bedeutet), -CONR'R'' (wobei R' und R'' unabhängig voneinander ausgewählt sind aus einem Wasserstoffatom, einem Alkyl-, Cycloalkyl-, Cycloalkylalkyl-, Aryl-, Aralkyl-, Heteroaralkyl- und Heteroalkylrest).

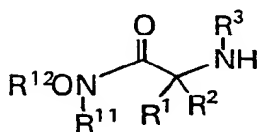
75. Verbindung nach Anspruch 73 oder 74, wobei der Substituent am 1,2,3,6-Tetrahydropyridinring eine 4-Chlorphenyl-, 4-Bromphenyl-, 4-Fluorphenyl-, 4-Methylphenyl-, 4-Fluor-3-methylphenyl-, 4-Chlor-3-trifluormethylphenyl-, 4-Methoxyphenyl-, 3-Chlor-4-fluorphenyl-, 3,4-Difluorphenyl-, 4-(Pyridin-4-ylmethoxy)phenyl-, 4-(Pyridin-3-ylmethoxy)phenyl-, 5-Chlorpyridin-2-yl-, 6-Fluorbenzisothiazol-3-yl-, 6-Chlorindol-3-yl-, 5-Chlorindol-1-yl- oder 6-Fluorindol-3-ylgruppe ist.

76. Verbindung nach Anspruch 73, die ausgewählt ist aus der Gruppe
1-[4-(4-Fluor-3-methylphenyl)-1,2,3,6-tetrahydropyridin-1-sulfonyl]piperidin-2-(R)-carbonsäure,
1-[4-(3-Chlor-4-fluorphenyl)-1,2,3,6-tetrahydropyridin-1-sulfonyl]piperidin-2-(R)-carbonsäure und
4-(N,N-Dimethylaminocarbonyl)-1-[4-(4-fluorphenyl)-1,2,3,6-tetrahydropyridin-1-sulfonyl]piperazin-2-(R)-carbonsäure.

77. Verfahren zur Herstellung einer Verbindung nach Anspruch 1, umfassend
(i) die Umsetzung einer 2-[(Aminosulfonyl)amino]essigsäure der Formel:



wobei Y eine Hydroxylgruppe, ein Halogenatom, einen Alkylrest oder Succinimidoester bedeutet, mit einem Hydroxylamin der Formel NR¹¹OR¹², wobei R¹¹ und R¹² wie in Anspruch 1 definiert sind, wodurch eine Verbindung der Formel (I) bereitgestellt wird; oder
(ii) die Umsetzung einer Verbindung der Formel:



wobei R¹² kein Wasserstoffatom ist, mit einem Sulfamoylchlorid NR²⁰R²¹SO₂Cl, wobei R²⁰ und R²¹ wie in Anspruch 1 definiert sind, wodurch eine Verbindung der Formel (I) bereitgestellt wird; und

- (iii) gegebenenfalls das Ersetzen von R¹² durch ein Wasserstoffatom, wenn R¹² kein Wasserstoffatom ist, wodurch die entsprechende Verbindung der Formel (I) erhalten wird, in der R¹² ein Wasserstoffatom ist;
- (iv) gegebenenfalls die Umwandlung der Verbindung der Formel (I), die in den vorstehenden Schritten (i), (ii) oder (iii) hergestellt wurde, in das entsprechende Säureadditionssalz durch Behandlung mit einer Säure;
- (v) gegebenenfalls die Umwandlung der Verbindung der Formel (I), die in den vorstehenden Schritten (i), (ii) oder (iii) hergestellt wurde, in die entsprechende freie Base durch Behandlung mit einer Base; und
- (vi) gegebenenfalls die Auftrennung eines Gemisches von Stereoisomeren einer Verbindung der Formel (I), die in den vorstehenden Schritten (i) bis (v) hergestellt wurde, wodurch ein einzelnes Stereoisomer erhalten wird.
78. Verbindungen nach einem der Ansprüche 1 bis 76 zur Verwendung als Medikament. 10
79. Arzneimittel, umfassend eine therapeutisch wirksame Menge einer Verbindung nach einem der Ansprüche 1 bis 76 und einen pharmazeutisch verträglichen Excipienten.
80. Verwendung einer Verbindung nach einem der Ansprüche 1 bis 76 zur Herstellung eines Medikaments gegen rheumatoide Arthritis, Osteoarthritis, Osteoporose, Erkrankung des Periodontiums, chronisch-obstruktive Lungenerkrankung, aberrante Gefäßbildung, Multiple Sklerose, Restenose, Aneurysma-Krankheit, Tumormetastasierung oder Ulzeration der Hornhaut. 15
81. Verbindungen nach einem der Ansprüche 1 bis 76 zur Verwendung für die Behandlung einer Krankheit, vorzugsweise rheumatoider Arthritis, Osteoarthritis, Osteoporose, Erkrankung des Periodontiums, chronisch-obstruktive Lungenerkrankung, aberrante Gefäßbildung, Multiple Sklerose, Restenose, Aneurysma-Krankheit, Tumormetastasierung oder Ulzeration der Hornhaut. 20
- 25
- 30
- 35
- 40
- 45
- 50
- 55
- 60
- 65

- Leerseite -

THIS PAGE BLANK (USPTO)